

<特集「個体発生と細胞分化の医学」>

## 繊毛は身体の「右と左」を決める

小林 大介\*, 横山 尚彦

京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能形態科学

### Cilia Determine Left-right Asymmetry of the Body

Daisuke Kobayashi and Takahiko Yokoyama

*Department of Anatomy and Developmental Biology,*

*Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

身体の左右は、外見上は対称であるが、内部の臓器を見ると多くの左右非対称性を見いだすことが出来る。この非対称性が逆転する変異体は、内臓逆位と呼ばれる。近年、繊毛局在蛋白や繊毛の運動性に関与する遺伝子が、内臓逆位を示すヒトやマウスの遺伝的変異体の原因遺伝子としてクローニングされてきた。

この左右非対称性決定に原始結節の細胞が持つ繊毛が重要な役割を果たしていることが分かってきた。繊毛は、細胞表面より突出した直径約200 nmの毛状の構造体で、運動性と非運動性繊毛がある。左右非対称性決定には、繊毛運動に関与する遺伝子と関与しない遺伝子の両者が必要であることが分かってきた。本総説では、左右非対称性決定に関わる繊毛の運動性と非運動性の原因遺伝子と、その作用機序について紹介する。

キーワード：繊毛, 内臓逆位, カルタゲナー症候群, ダイニン, 若年性ネフロン癆。

#### Abstract

Our vertebrate body is externally symmetrical. However, almost all internal organs, such as the heart and stomach, are asymmetrically positioned. The condition in which this asymmetry is reversed is called *situs inversus*. The left-right asymmetry is genetically determined, and a number of causative genes whose defect results in *situs inversus* have been cloned.

Analysis of these gene products has revealed that cilia have an important role to establish the left-right asymmetry. Cilia are a tiny organelle that protrudes from the cell surface. Some cilia show motility. Both motile and non-motile cilia are now known to be important to establish the left-right asymmetry. This review introduces ciliary components that are important for the left-right asymmetry establishment.

**Key Words:** Cilia, Situs inversus, Kartagener syndrome, Dynein, Nephronophthisis.

---

平成25年5月7日受付

\*連絡先 小林大介 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地  
kdaisuke@koto.kpu-m.ac.jp

## はじめに

私たち脊椎動物の形態は、頭尾、背腹、左右の3つの軸によって決定されている。頭尾軸は頭とお尻の方向を決定する。背腹軸は背中とお腹の決定に関与する。左右軸は右と左の決定をする軸である。発生過程において左右軸は頭尾軸、背腹軸が決定されてから決定される。たった一つの細胞から始まる私たちの身体がどのように様々な形態や機能をもつ身体に形成されてくるかは、古くから多くの研究者を魅了してきている。特に、体軸決定（頭尾軸、背腹軸、左右軸決定）に関しては、対称性から非対称性の形成という点から興味を持たれてきた。

身体の左右非対称性が逆転する変異体は一般的に内臓逆位と言われる。近年、内臓逆位を示す人やマウスの遺伝的変異体の原因遺伝子クローニングや、左右非対称的に発現する遺伝子の発見により、左右非対称性決定機構が大きく解明されてきた。

左右非対称性形成は、1) 左右相称に発生してきた対称性の破れ、2) 左右非対称な遺伝子発現、3) 左右特異的な器官形成、の3ステップに分けられる。この中で繊毛が重要な役割を

果たしているのがステップ1である。マウスにおいて受精後7.5日胚で一過的に形成される原始結節（ノード）と呼ばれる器官が左右決定に非常に重要な役割を果たしている。原始結節は「へそ」のような構造で中心部がくぼみ（原始窩 pit）周辺部がやや隆起（crown）した構造をとる（図1）。原始結節を形成する細胞は1本の繊毛を持つ。この繊毛は回転運動をし、その回転運動により引き起こされる左向き水流（ノード流）が左右の非対称性を生み出す（図1）。この繊毛運動に障害が生じ、ノード流を作ることが出来ないマウスは左右軸の決定がランダム化し、半数の個体で内臓逆位を生じる。また人工的に右向き水流を与えると、左右が逆転することも分かっている<sup>1)</sup>。このノードに相当する運動繊毛を持った器官は、哺乳類のみならず鳥類、両生類、魚類でも保存されており<sup>2)</sup>、ノード流に相当する水流や、運動繊毛の障害による内臓逆位も報告されている。さらに、左右非対称性決定における繊毛の機能はノード流を作り出すことのみではないことがわかってきている。本稿では、運動性および非運動性繊毛の身体の左右決定への関与について紹介する。

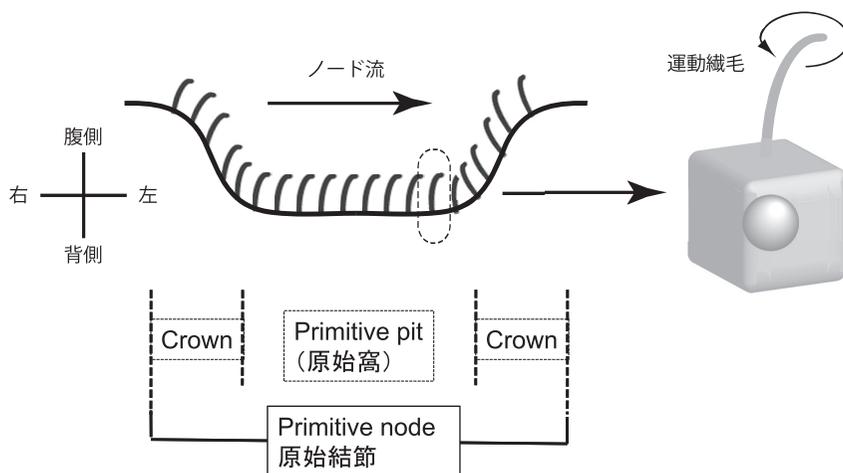


図1 ノード（原始結節）の運動繊毛とノード流。ノードに存在する運動性繊毛が回転運動することにより、ノード内に左向き水流を生じる。

## 繊毛の構造

繊毛は、細胞表面より突出する直径約200 nmの毛状の構造体である。長さは、大体1 $\mu$ mから10 $\mu$ mまで様々である。内部は微小管が規則正しく配列し、軸糸と呼ばれる構造を形成している(図2A)。運動性と非運動性繊毛が知られており、軸糸構造が異なる。古典的に知られた運動繊毛の軸糸は、A小管とB小管からなる9個の周辺微小管(Periph-eral MicroTubule, PMT)と2本の中心微小管(Central Pair, CP)を持ち、9+2構造と呼ばれている。PMTには外腕および内腕ダイニン(Outer/Inner Dynein Arm, ODA/IDA)と呼ばれるタンパク質複合体が付属している。ダイニン腕(Dynein Arm, DA)はATP加水分解反応のエネルギーにより繊毛を動かすモーターの役割を果たしている。またこれらの構造の他に、隣接するPMTをつなぐネキシリンク(ダイニン制御複合体, dynein regulatory complex, DRCとも呼ばれる)や、CPからDAへシグナルを伝えるラディアルスポークなどの構造も鞭毛・繊毛が動くための精密機械の一部としてその役割を果たしている。同じく運動性繊毛でも、ノード及びそれに相同な器官の繊毛は、CPを欠いた9+0構造を持ち、PMTにはDAが付属している。DAがモータータンパク質複合体であることからわかるように、ノードの繊毛は運動性を持つ<sup>3)</sup>。一方多くの細胞がもつ一次繊毛は、9+0構造であるが、DAをもたない。従っ

て、運動性を示さない。視細胞や嗅細胞では、この一次繊毛が特殊化した繊毛が、光や匂いの受容体となっている。

## 運動繊毛障害症候群

運動繊毛は左右軸決定以外にも様々な生命現象に関与することが知られている。例えば鼻腔・気管上皮の運動繊毛は外界からの異物を体外へ排出する働きを持ち、この機能が障害されると、慢性の副鼻腔炎や気管支炎を引き起こす。また、精子の鞭毛は、遊泳に必須であり、これが障害されると男性不妊となる。これらは総称して運動繊毛障害症候群(Primary Ciliary Dyskinesia, PCD)と呼ばれ、そのうち内臓逆位を併発するものをカルタゲナー症候群(Kartagener Syndrome, KS)と呼ぶ。興味深いのは、すべてのPCDにおいて内臓逆位が観察されるわけではないことである。これはノード繊毛の構造が他の部位の運動繊毛と異なることに起因すると考えられるが、PCDの原因遺伝子の同定と表現型の解析から、この予想が正しいことがわかってきた。

## PCDで観察される 繊毛構造異常と責任遺伝子並びに 内臓逆位の関係について

PCD原因遺伝子はこれまでに19遺伝子が同定されている(表1)<sup>4)5)</sup>。観察される繊毛の構造異常に注目すると、内臓逆位を伴うPCDはDA

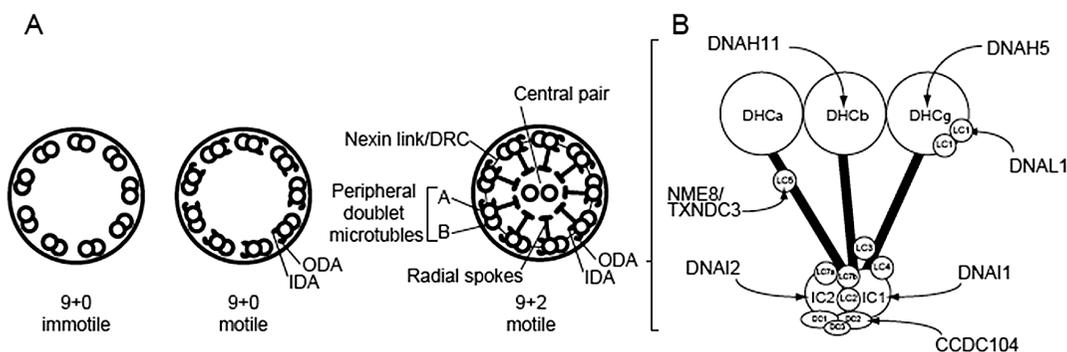


図2 A: 繊毛の構造(横断面)。B: クラミドモナス外腕ダイニンの構造(模式図)と対応するヒトのサブユニット。

表1 これまでに同定されたPCDの責任遺伝子

Human gene	Missing structure in PCD	Chlamydomonas gene/mutant	Missing structure in Chlamydomonas	Fish gene/mutant	Missing structure in fish	Other mutant animals	Left-Right defect	Reference
<i>DNAI1</i>	ODA; IDA?	IC1/ <i>oda9</i>	ODA	-	-	-	+	Pennarun et al.; 1999 Guichard et al.; 2001 Zariwala et al.; 2001:
<i>DNAI2</i>	ODA	IC2/ <i>oda6</i>	ODA	medaka <i>dnaI2a/ljoi/lmii</i>	ODA	-	+	Loges et al.; 2008 Kobayashi et al.; 2010 Nagao et al.; 2010
<i>DNAH5</i>	ODA; IDA?	$\gamma$ HC/ <i>oda2</i>	ODA	-	-	Transgenic insertional mutation mouse	+	Ibanez-Tallon et al.; 2002 Olbrich et al.; 2002 Hornet et al.; 2006 Faily et al.; 2009
<i>CCDC114</i>	ODA	DC2/ <i>oda1</i>	ODA	-	-	-	+	Knowles et al.; 2013 Onoufriadis et al.; 2013
<i>DNAL1</i>	ODA	LC1/-	-	-	-	-	+	Mazor et al.; 2011
<i>TXNDC3/NME8</i>	ODA	LC5/-	-	-	-	-	+	Duriez et al.; 2007
<i>DNAH11</i>	normal	$\beta$ HC/ <i>oda4</i>	ODA	-	-	mouse ( <i>iv</i> )	+	Supp et al.; 1997 Bartoloni et al.; 2002 Schwabe et al.; 2008 Pifferi et al.; 2010
<i>CCDC103</i>	ODA; IDA	<i>Ccdc103/Pr46b/-</i>	-	zebrafish <i>ccdc103/smh</i>	ODA; IDA	-	+	Pnizzey et al.; 2012
<i>DNAAF1/LRRC50</i>	ODA; IDA	ODA7/ <i>oda7</i>	ODA	zebrafish <i>lrcc50 / swt/hu255H</i>	ODA; IDA	-	+	Duquesnoy et al.; 2009 Loges et al.; 2009 Sullivan-Brown et al. 2008 van Rooijen et al.; 2008
<i>DNAAF2/KTU/C14orf104</i>	ODA; IDA	PF13/ <i>pf13</i>	ODA; IDA	medaka <i>ktu</i>	ODA; IDA	-	+	Omran et al.; 2008
<i>DNAAF3</i>	ODA; IDA	PF22/ <i>pf22</i>	ODA; IDA	zebrafish <i>dnaaf3/morphant</i>	ODA; IDA	-	+	Mitchison et al.; 2012
<i>HEATR2</i>	ODA; IDA	Cre09.g395500.11	ODA (amiRNA)	-	-	-	+	Horani et al.; 2012
<i>LRRC6</i>	ODA; IDA	LRRC6/-	-	zebrafish <i>lrcc6/sea</i>	normal	-	+	Kott et al.; 2012 Horani et al.; 2013
<i>CCDC39</i>	PMT; central pair MT RS; DRC; IDA; (normal ODA)	FAP59/-	-	zebrafish <i>ccdc39/morphant</i>	-	dog	+	Merveille et al.; 2010
<i>CCDC40</i>	PMT; CP RS; DRC; IDA; (normal ODA)	-	-	zebrafish <i>ccdc40/lok</i>	cilia length; peripheral MT; CP; (normal ODA)	mouse ( <i>lks</i> )	+	Becker-Heck et al.; 2010
<i>HYDIN</i>	C2b projection (CP)	HY3(Hydin)/RNAi	C2b projection (CP)	-	-	mouse (hy3; OVE459)	-	Olbrich et al.; 2012 Lehtreck et al.; 2008 Lehtreck & Witman;
<i>RSPH4A</i>	peripheral MT, central pair MT RS; DRC, IDA, (normal ODA)	RSP4 & RSP6/-	-	-	-	-	-	Catsleman et al.; 2009 Zietkiewicz et al.; 2012
<i>RSPH9</i>	central pair MT	RSP9/ <i>pf17</i>	central pair MT (disp)	zebrafish <i>rsp9/morphant</i>	ODA; IDA	-	-	Catsleman et al.; 2009 Yang et al.; 2006

略号：DNAI; Dynein, axonemal, intermediate chain; DNAH; Dynein, axonemal, heavy chain; CCDC; Coiled-coil domain containing; DNAL; Dynein, axonemal, light chain; TXNDC; thioredoxin domain containing; NME; NME/NM23 family member; LRRC; Leucine rich repeat containing; Dynein axonemal assembly factor; HEATR; HEAT repeat containing; HYDIN; axonemal central pair apparatus protein; RSPH4A; Radial spoke head 4 homolog A; RSPH9; Radial spoke head 9 homolog; PMT; Peripheral MicroTubule; CP; Central Pair; RS; Radial Spoke; DRC; Dynein Regulatory Complex. Morphant; モルフォリノアンチセンスオリゴヌクレオチドによって一過的に遺伝子の機能をノックダウンした胚。上記 Reference のうち参考文献リストにないものは、4) Kobayashi & Takeda, Differentiation (2012) を参照のこと。

の異常を伴い、内臓逆位を伴わないPCDでは他の構造の異常が観察される。後者のケースとして、*HYDIN*, *RSPH4A*, *RSPH9* に変異を持つ患者の繊毛（主に9+2構造を持つ気管支や鼻腔の繊毛が解析に利用されている）で観察される構造異常はCP並びにそれに付随する構造の異常である。これらはノードの繊毛には無い構造であり、これらの因子がノードの繊毛には必

要ないことと一致している。

一方、内臓逆位を伴いDAに異常を持つタイプの原因遺伝子はいくつかのタイプに分類できる。最もよく観察される構造の異常はODAの欠損である。この表現型を示すPCDの原因遺伝子は*DNAH5*, *DNAI1*, *DNAI2*, *DNAL1*, *TXNDC3/NME8*, *CCDC114* であり、*CCDC114* を除きODAのサブユニットをコードすること

が分かっている(図2B)。DAが繊毛内に輸送されるためには、細胞質での複合体形成が必須であり、DAサブユニットを欠いたクラミドモナス変異体ではこの複合体を形成できず、繊毛内のDAの欠損が観察されることが知られている。これはODAのサブユニット異常によりODAが欠損するヒトの症例とよく一致する。例外的に*DNAH11*の症例ではODAが観察されるが、これは完全な機能喪失に至っていないためと考えられている。またCCDC114はDAのPMTへの結合に必要な因子であることが分かっている<sup>14)15)</sup>。

もう一つの例はODA, IDA共に欠くものである。この中には細胞質内におけるDA複合体形成に必須な細胞質因子に変異を持つ例が3例報告されている(*DNAAF1/LRRC50*, *DNAAF2/KTU/PF13*, *DNAAF3*)<sup>5)16)17)</sup>。その他のODA, IDAを共に欠損するケースとして、*HEATR2*, *LRRC6*, *CCDC103*が報告されている。CCDC103は、DAの軸糸へのアンカーに必須のタンパク質であることが分かっているが、*HEATR2*と*LRRC6*に関して、正常なDAを形成するためのどのステップに関連しているかの詳細な研究はまだない<sup>8-11)</sup>。

この他ネキシンリンクを欠く*DRC1*では内臓逆位の報告はないが、マウスのノードにおける発現は確認されており、左右軸の決定に関与する可能性は十分にある<sup>13)</sup>。更に*CCDC39*、並びに*CCDC40*では、繊毛の構造の広い範囲で異常が観察されている<sup>18)</sup>。

以上のように、内臓逆位をもたらす運動繊毛の異常の遺伝的背景には様々な因子が存在する。

### 繊毛運動に関係しない繊毛蛋白も 身体の左右決定に関与する

原始結節の繊毛の左右決定に関する役割は、その運動によってノード流を作り出すことのみではない。繊毛運動とは関係のない繊毛局在蛋白も、左右決定に関与することが知られている。

繊毛運動に関与しなくても左右決定に関与す

る繊毛蛋白として常染色体優性多発性嚢胞腎 Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) と若年性ネフロン瘦 (NPHP) がある。面白いことに、これらの遺伝子は嚢胞性腎疾患の原因遺伝子でもある。

ADPKDはヒト遺伝性疾患の中でも頻度が最も高い疾患であり、その原因遺伝子として、*PKD1*と*PKD2*がクローニングされている<sup>19)20)</sup>。ヒト*PKD1*は4302アミノ酸をコードしており、大きな細胞外ドメインを有する非常に大きな蛋白である。ヒト*PKD2*は968アミノ酸をコードしており、非特異的カルシウムチャネルとして機能すると考えられる。それぞれの遺伝子産物は膜貫通蛋白であり、polycystin-1, polycystin-2といわれる。*PKD1*, *PKD2*ともに腎臓嚢胞の原因遺伝子と同定されたが、左右非対称性決定におけるPKDの関与は、*pkd2* knockout mouseにおいて左右非対称性異常が出現する報告が始まった<sup>21)</sup>。さらに、ヒトにおいても、*pkd2*変異をもち内臓逆位が合併する症例が報告された<sup>22)</sup>。

Nauliら<sup>23)</sup>は、水流刺激により正常腎臓細胞からカルシウムが流入するのに対して、*ADPKD1*変異細胞やpolycystin-2に対する抗体処理によりカルシウムが流入しなくなることを報告しており、Polycystin (ポリシスチン)の機能としては、機械的刺激に対して反応してカルシウム流入させると考えられている。Polycystin-1, -2ともに繊毛に局在する。腎臓では、polycystin-1, -2は複合体を形成することが知られている。原始結節においてはpolycystin-1に代わりpolycystin-1L1 (*PKD1L1*原因遺伝子産物)がpolycystin-2と複合体を形成して機能すると考えられている。*Pkd1L1*のマウス、メダカの変異体で内臓逆位が生じる<sup>24)25)</sup>。

polycystin-2, polycystin-1L1は繊毛運動と無関係だとすると、左右非対称性決定に関与している機能は何であろうか。仮説としては、原始結節の繊毛の動きにより生じたノード流をpolycystin複合体が感じてカルシウムが流入することで左右非対称性が生じるということである。実際に、原始結節における細胞内カルシウムの発現に左右差があることが2つ報告されて

いる。さらに、Yoshiba ら<sup>26)</sup> は、カルシウム阻害剤 GdCl<sub>3</sub>, 2-ABP, thapsigargin で処理した胚では、下流遺伝子の左右非対称的発現が消失することを報告した。

原始結節の繊毛では、中央のくぼんだ部位(原始窩, pit) に存在する細胞と原始窩周囲の土手の部分 (crown) に存在する細胞の繊毛で挙動が異なる。Pit cell に存在する繊毛は可動性であるが、crown cell の繊毛は発生時期により運動性が異なる。Yoshiba ら<sup>26)</sup> は *pkd2*<sup>-/-</sup> マウスに crown cell のみで *pkd2* を発現させ、左右非対称な遺伝子発現が回復することを示した。また、*polycystin-2* の繊毛局在シグナルを除去した場合、*polycystin-2* の左右決定機能が消失することを示した。

以上から、原始結節における繊毛は、運動によりノード流を形成するのみでなく、多分ノード流により形成される何かを感受し(機械的にもしくは化学的に)、*polycystin-2* から流入したカルシウムが左右非対称的遺伝子発現を誘導していると考えられる。

内蔵逆位は、若年性ネフロン瘦 (NPHP) においても観察される。NPHP の原因遺伝子は現

在まで13 遺伝子が報告されている。しかし、これら遺伝子の変異が見つかっているのは、全症例の約3割であり、残りの大多数の原因遺伝子は同定されていない<sup>27)</sup>。

NPHP は内蔵逆位、嚢胞性腎疾患の原因となる以外に、その異常は網膜色素変性症などの多くの疾患を引き起こし、様々な症候群の原因となることも分かっている。例えば、*NPHP6* は *CEP290* とも呼ばれているが、BBS (Bardet-Biedl 症候群)、JBTS (Joubert 症候群)、MKS の原因ともなることが報告されている。PKD は、NPHP、BBS、JBTS、MKS との合併の報告はない。従って、繊毛運動に関与せず左右決定に関与する繊毛蛋白質群は、PKD グループと NPHP グループの2つに大きく分けることが出来ると考えられる。

Nephrocystin は NPHP の遺伝子産物であるが、Nephrocystins の繊毛における局在には特徴がある(図3)<sup>28)</sup>。一言に繊毛といっても、繊毛は単純な構造ではない。図3に示すように、繊毛の基部は基底小体と呼ばれるが、これは母中心体と同じものである。細胞体から突出する繊毛本体は、先端部 (tip)、体部 (shaft)、

## ネフロシスチン モジュール

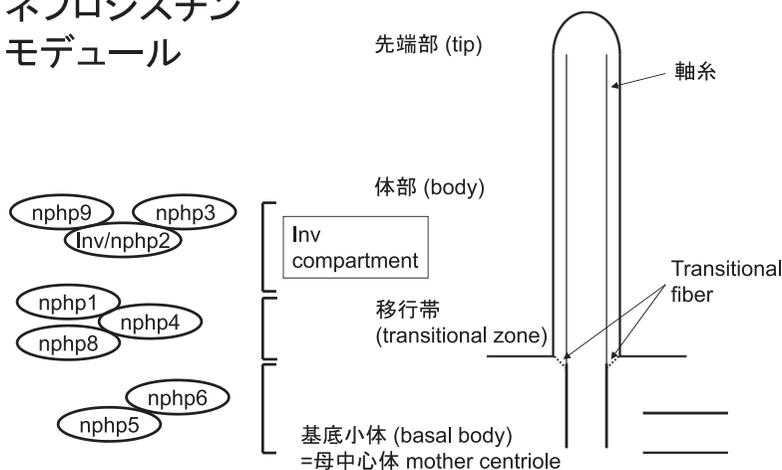


図3 ネフロシスチン (NPHP) の繊毛局在とネフロシスチン・モジュール  
基底小体には *nphp5*, *nphp6*, 移行帯に *nphp1*, *nphp4*, *nphp8*, Inv compartment に *nphp2/Inv*, *nphp3*, *nphp9* が局在する。

移行帯 (transitional zone) に分かれている。Nephrocystin-1, -4, -8 は移行帯, Nephrocystin-5, -6 は中心体, Nephrocystin-2, 3, 9 は体部の Inv compartment と呼ばれる基底小体に近い部位に局在する。この compartment は形態学的には際立った特徴がない。また, Nephrocystin 間の結合では, NPHP1, 4, 8 と NPHP5, 6 および NPHP2, 3, 9 が免疫沈降による結合が確かめられている (図3)。内臓逆位が観察されるのは, 主として Inv compartment に局在する *Inv/nphp2*, *nphp3*, *nphp8/nek8* 遺伝子に変異があった個体である。したがって, NPHP の中でも, その局在により機能が異なる可能性がある。

これらの遺伝子産物は polycystin と同様にカルシウム流入と関連があるのであろうか。我々は, *inv/nphp2* の変異マウスより分離した腎臓尿管細胞を用いてカルシウム流入を検討したが, 野生型細胞との間に差は認められなかった<sup>29)</sup>。したがって, *inv/nphp2* 遺伝子産物などの nephrocystin は polycystin とは異なった機構で

左右非対称性形成に関与していると考えられる。Nephrocystin の機能は腎臓で研究され様々な提唱がなされているが, 左右決定にどのような機構で関与しているかは現在のところ不明である。

## 終わりに

発生における繊毛機能の中で, 左右決定における役割を紹介した。しかし, 繊毛の発生における役割は, これ以外にも, 脳, 腎臓, 手足, 骨, 感覚器, 精子形成など多岐にわたる。さらに, 繊毛は中心体と深い関係があり, 細胞周期によりその存在は制御される。逆に, 繊毛により細胞周期制御も考えられ, 腫瘍形成との関与も提唱されている。

なぜ, 繊毛がこのような多彩な機能をもつのか, また, 持つようになったのか? 繊毛局在因子の機能解明がさらに必要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Nonaka S, Shiratori H, Saijoh Y, Hamada H. Determination of left-right patterning of the mouse embryo by artificial nodal flow. *Nature* 2002; 418: 96-9. PubMed PMID: doi:10.1038/nature00849.
- 2) Essner JJ, Vogan KJ, Wagner MK, Tabin CJ, Yost HJ, Brueckner M. Conserved function for embryonic nodal cilia. *Nature* 2002; 418(6893): 37.
- 3) Okada Y, Takeda S, Tanaka Y, Belmonte J-CI, x00fa, Hirokawa N. Mechanism of Nodal Flow: A Conserved Symmetry Breaking Event in Left-Right Axis Determination. *Cell* 2005; 121: 633-44.
- 4) Kobayashi D, Takeda H. Ciliary motility: The components and cytoplasmic preassembly mechanisms of the axonemal dyneins. *Differentiation; research in biological diversity* 2012 2 ; 83: S23-S9.
- 5) Mitchison HM, Schmidts M, Loges NT, Freshour J, Dritsoula A, Hirst RA, et al. Mutations in axonemal dynein assembly factor DNAAF3 cause primary ciliary dyskinesia. *Nature genetics* 2012; advance online publication.
- 6) Olbrich H, Schmidts M, Werner C, Onoufriadis A, Loges NT, Raidt J, et al. Recessive HYDIN Mutations Cause Primary Ciliary Dyskinesia without Randomization of Left-Right Body Asymmetry. *The American Journal of Human Genetics* 2012.
- 7) Castleman VH, Romio L, Chodhari R, Hirst RA, de Castro SCP, Parker KA, et al. Mutations in Radial Spoke Head Protein Genes RSPH9 and RSPH4A Cause Primary Ciliary Dyskinesia with Central-Microtubular-Pair Abnormalities. *The American Journal of Human Genetics* 2009; 84: 197-209.
- 8) Panizzi JR, Becker-Heck A, Castleman VH, Al-Mutairi D, Liu Y, Loges NT, et al. CCDC103 mutations cause primary ciliary dyskinesia by disrupting assembly of ciliary dynein arms. *Nature genetics* 2012; advance online publication.
- 9) Horani A, Druley TE, Zariwala MA, Patel AC, Levinson BT, Van Arendonk LG, et al. Whole-Exome Capture and Sequencing Identifies HEATR2 Mutation as a Cause of Primary Ciliary Dyskinesia. *The American Journal of Human Genetics* 2012; 91: 685-93.
- 10) Horani A, Ferkol TW, Shoseyov D, Wasserman MG,

- Oren YS, Kerem B, et al. *LRRC6* Mutation Causes Primary Ciliary Dyskinesia with Dynein Arm Defects. *PloS one* 2013 03/19; 8: e59436.
- 11) Kott E, Duquesnoy P, Copin B, Legendre M, Dastot-Le Moal F, Montantin G, et al. Loss-of-Function Mutations in *LRRC6*, a Gene Essential for Proper Axonemal Assembly of Inner and Outer Dynein Arms, Cause Primary Ciliary Dyskinesia. *The American Journal of Human Genetics* 2012; 91: 958-64.
  - 12) Ziętkiewicz E, Bukowy-Bieryłto Z, Voelkel K, Klimek B, Dmeńska H, Pogorzelski A, et al. Mutations in Radial Spoke Head Genes and Ultra-structural Cilia Defects in East-European Cohort of Primary Ciliary Dyskinesia Patients. *PloS one* 2012 03/20; 7: e33667.
  - 13) Wirschell M, Olbrich H, Werner C, Tritschler D, Bower R, Sale WS, et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit *DRC1* is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nature genetics* 2013; 45: 262-8.
  - 14) Onoufriadis A, Paff T, Antony D, Shoemark A, Michal D, Kuyt B, et al. Splice-Site Mutations in the Axonemal Outer Dynein Arm Docking Complex Gene *CCDC114* Cause Primary Ciliary Dyskinesia. *The American Journal of Human Genetics* 2013; 92: 88-98.
  - 15) Knowles Michael R, Leigh Margaret W, Ostrowski Lawrence E, Huang L, Carson Johnny L, Hazucha Milan J, et al. Exome Sequencing Identifies Mutations in *CCDC114* as a Cause of Primary Ciliary Dyskinesia. *The American Journal of Human Genetics* 2013 1/10; 92: 99-106.
  - 16) Omran H, Kobayashi D, Olbrich H, Tsukahara T, Loges NT, Hagiwara H, et al. *Ktu/PF13* is required for cytoplasmic pre-assembly of axonemal dyneins. *Nature* 2008 Dec 4; 456(7222): 611-6. PubMed PMID: 19052621. eng.
  - 17) Loges NT, Olbrich H, Becker-Heck A, Haffner K, Heer A, Reinhard C, et al. Deletions and point mutations of *LRRC50* cause primary ciliary dyskinesia due to dynein arm defects. *Am J Hum Genet* 2009 Dec; 85: 883-9. PubMed PMID: 19944400. eng.
  - 18) Merveille A-C, Davis EE, Becker-Heck A, Legendre M, Amirav I, Bataille G, et al. *CCDC39* is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs. *Nature genetics* 2010; 43: 72-8.
  - 19) Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. *PKD2*, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996 May 31; 272(5266): 1339-42. PubMed PMID: 8650545.
  - 20) The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1994 Jun 17; 77: 881-94. PubMed PMID: 8004675.
  - 21) Pennekamp P, Karcher C, Fischer A, Schweickert A, Skryabin B, Horst J, et al. The ion channel polycystin-2 is required for left-right axis determination in mice. *Current biology: CB* 2002 Jun 4; 12: 938-43. PubMed PMID: 12062060.
  - 22) Bataille S, Demoulin N, Devuyst O, Audrezet MP, Dahan K, Godin M, et al. Association of *PKD2* (polycystin 2) mutations with left-right laterality defects. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2011 Sep; 58: 456-60. PubMed PMID: 21719175.
  - 23) Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nature genetics* 2003 Feb; 33: 129-37. PubMed PMID: 12514735.
  - 24) Field S, Riley KL, Grimes DT, Hilton H, Simon M, Powles-Glover N, et al. *Pkd11l1* establishes left-right asymmetry and physically interacts with *Pkd2*. *Development* 2011 Mar; 138: 1131-42. PubMed PMID: 21307093. Pubmed Central PMCID: 3042869.
  - 25) Kamura K, Kobayashi D, Uehara Y, Koshida S, Iijima N, Kudo A, et al. *Pkd11l1* complexes with *Pkd2* on motile cilia and functions to establish the left-right axis. *Development* 2011 Mar; 138: 1121-9. PubMed PMID: 21307098.
  - 26) Yoshida S, Shiratori H, Kuo IY, Kawasumi A, Shinohara K, Nonaka S, et al. Cilia at the node of mouse embryos sense fluid flow for left-right determination via *Pkd2*. *Science* 2012 Oct 12; 338(6104): 226-31. PubMed PMID: 22983710.
  - 27) Halbritter J, Porath JD, Diaz KA, Braun DA, Kohl S, Chaki M, et al. Identification of 99 novel mutations in a worldwide cohort of 1,056 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy. *Human genetics* 2013 Apr 5. PubMed PMID: 23559409.
  - 28) Shiba D, Yokoyama T. The ciliary transitional zone and nephrocystins. *Differentiation; research in biolo-*

- gical diversity 2012 Feb; 83: S91-6. PubMed PMID: 22169048.
- 29) Shiba D, Takamatsu T, Yokoyama T. Primary cilia of inv/inv mouse renal epithelial cells sense physiological fluid flow: bending of primary cilia and Ca<sup>2+</sup> influx. Cell structure and function 2005; 30: 93-100. PubMed PMID: 16474191.

## 著者プロフィール



小林 大介 Daisuke Kobayashi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能形態科学・講師（学内）

略 歴：昭和42年 新潟県生まれ

平成3年 京都大学農学研究科農芸化学科卒業

平成5年 京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻修了

平成8年 総合研究大学院大学生命科学研究科分子生物機構論専攻終了  
学位（博士（理学））取得

遺伝研，東大などを経て平成19年10月より現職

現在の興味：繊毛並びに左右軸形成

趣 味：狂言（大藏流），写真