



「キネシン分子モーターは細胞のスイッチである」

(平成 18～22 年度 特別推進研究 (課題番号: 18002013))

「キネシンモーター分子群による細胞内物質輸送の分子機構: 構造、機能、動態及び制御」

所属 (当時)・氏名:

東京大学・大学院・医学系研究科・特任教授・廣川 信隆

1. 研究期間中の研究成果

・背景 (事象の初歩的な説明) キネシンスーパーファミリー分子モーター (KIFs) は、すべての細胞の中でオルガネラやタンパク質複合体など種々の積荷に結合し、これを微小管のレールに沿って運ぶ 45 種類の酵素タンパク質です。研究代表者らは自らこれらの遺伝子を発見しその細胞内における働きを統合生物学的な手法によって明らかにしてきましたが、本研究においては特に細胞のスイッチとして積極的に働く KIFs の新しい性質を世界に先駆けて明らかにしました。

・研究内容及び成果の概要 KIF 遺伝子欠損細胞・マウスを使った研究から、KIF4 が神経細胞の生存の分子スイッチとして働くこと (Cell 2006)、KIF26A が腸管神経節細胞の分子スイッチとして巨大結腸症を防いでいること (Cell 2009)、KIF16B が幹細胞分化の分子スイッチであること (Dev Cell 2011) を発見しました。KIF のスイッチ機能のオンオフを管理する機構として、KIF のリン酸化 (NCB 2008a)、G 蛋白による制御 (NCB 2008b、Dev Cell 2011)、Hsc70 による積荷の運びわけ (EMBO J 2010) を示しました。さらに分子モーターが前に進む機構を原子レベルで解明しました (Nat Str Mol Biol 2008)。これらの先駆的研究成果をもとに Cell 2006; Physiol Rev 2008; Nat Rev Mol Cell Biol 2009a, b; Neuron 2010 から依頼を受け、世界をリードする総説を発表しました。

2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状 引き続き特別推進研究においてさらに取組を進め、KIF1A, KIF3A, KIF5A, KIF13A, KIF16B, KIF17, MAP1A, 微小管が高次脳機能のスイッチであり (Neuron 2011, J. Neurosci 2012, Neuron 2012, EMBO J 2012, Cell Rep 2013, J. Neurosci 2015, Neuron 2015)、KIF19A が線毛形成のスイッチであり (Dev Cell 2012)、KIF2A による神経軸索伸長の新しい制御機構 (PNAS 2012)、KIF12, KIF13B が糖尿病や高脂血症に重要であること (Dev Cell 2014, JCB 2015) を明らかとし、さらに KIF5 モーター領域が GTP 型微小管の上を軸索方向に進む機構の発見と解析 (JCB 2011, JCB 2012, EMBO J 2015)、定量的質量分析法による KIFs リン酸化の網羅的測定法の確立 (Cell Rep 2015, Neuron 2015) 等の画期的成果を挙げました。

・波及効果 自動車の車輪に過ぎないと考えられてきた分子モーターが、細胞のスイッチとして積極的役割を果たすという発見は、細胞内の情報伝達系を「物質輸送」の観点から考え直すパラダイムシフトとして学界に衝撃を与えました。その結果、ヒト遺伝病や成人病で KIF 遺伝子変異が見いだされるようになり、糖尿病特許出願を行うなど、健康の増進における分子モーターの重要性を問うさきがけとなりました。

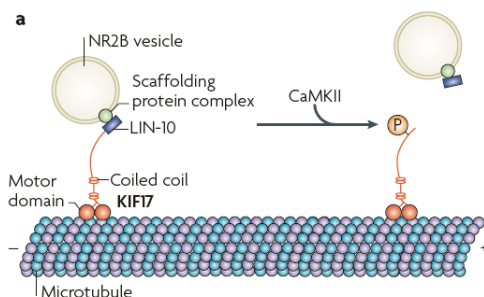


図 高次脳機能のスイッチ KIF17 のリン酸化制御



図 KIF26A 欠損マウス (右) における巨大結腸症