

【基盤研究(S)】

生物系 (総合生物)



研究課題名 キネシンモーター分子群による脳神経機能および発生の制御の統合的研究

東京大学・大学院医学系研究科・特任教授 ひろかわ のぶたか
廣川 信隆

研究課題番号： 16H06372 研究者番号： 20010085

研究分野： 細胞生物学

キーワード： 運動・輸送、脳・神経系の情報処理、構造生物学、細胞骨格・運動、細胞内情報伝達

【研究の背景・目的】

私達の体を構成する神経細胞を始め全ての細胞は、細胞の働きにとり必須な機能蛋白分子を合成後、多種類の膜小器官、蛋白複合体、さらには mRNA 蛋白複合体として細胞内の目的地へ適正な速度で輸送する。この細胞内の輸送は、細胞の機能、形作り、生存の為に必須である。私達はこの輸送機構の主役である微小管をレールとする Kinesin superfamily 分子群(KIFs)を発見し(JCB 1982; JCB 1992)、哺乳類の全遺伝子 45 個を同定し(PNAS 2001)、KIFs が、多様な機能分子を輸送し分けるだけでなく(JCB 1994; Cell 1994; JCB 1995; Cell 1995; PNAS 1996; Trend Cell Biol 1996; Neuron 1997; Science 1998; JCB 1998; Cell 1998; Science 2000; Cell 2000; Nature 2002; Cell 2006; NCB 2008a&b; Dev Cell 2011; Neuron 2015)、脳の高次機能(Cell 1995; Science 1998; PNAS 2002; Neuron 2011; Neuron 2012)、神経回路網形成(Cell 2001; Cell 2003; Cell 2006; Cell Rep 2015)、体の左右非対称性の決定(Cell 1998; JCB 1999; Cell 2005; Nature 2005; Cell 2006)、腸管神経系の発生の制御(Cell 2009)、腫瘍の抑制(NCB 2005)など驚くべき重要な生命現象を司っている事を解明し、さらにその障害は、神経変性症(Cell 2001)、癲癇(Neuron 2012)、不安神経症(Cell Rep 2013)、腫瘍(NCB 2005)、II 型糖尿病(Dev Cell 2014)等の疾患の原因となる事を明らかにした。この様にモーター分子群 KIFs は、細胞機能の根幹を担うと同時に様々な基本的生命現象を司っておりこの研究は、広く分子細胞生物学、神経科学、発生生物学、生物物理学に留まらず、疾患の病態解明の臨床医学を含む広範な学問分野に非常に大きな学術的意義を有する。私達が発見した哺乳類の Kinesin superfamily molecular motors, KIFs につき以下の未知の重要な課題を解明し、国際的に先駆的研究を推進する事を目的とする。I) KIFs の機能とその制御機構 A) 特に主要な KIF である KIF5 と KIF3/KAP3 複合体の作動及びカーゴ輸送におけるリン酸化による制御機構 B) 微小管脱重合能のある KIF2A と KIF19A による微小管脱重合機構 II) KIFs の神経可塑性、記憶・学習等の高次機能、及び神経機能の制御機構 A) KIF21B, KIF3B, 及び KIF17 の神経可塑性と記憶・学習の制御機構 B) KIF1A, KIF26 の疼痛シグナル伝達における機能 III) KIFs による発生制御の分子機構 A) KIF2A の胎児期及び出生後の脳形成及びその障害による小頭

症と癲癇の分子機構 B) KIF3B の形態形成因子 (Morphogen) 勾配形成における新しい役割

【研究の方法】

分子細胞生物学、定量的質量分析法、生化学、分子遺伝学、電気生理学、超高解像度光学顕微鏡法、構造生物学等の学際的方法論を駆使する。

【期待される成果と意義】

I) KIFs の機能とその制御機構

A) KIFs の作動及びカーゴ輸送におけるリン酸化による制御機構、B) 微小管脱重合能のある KIF2A と KIF19A による微小管脱重合機構

II) KIFs の神経可塑性、記憶・学習等の高次機能、及び神経機能の制御機構

A) a) KIF21B の記憶の素過程及びその障害による心的外傷ストレス (PTSD) における役割、A) b) KIF3B の神経可塑性における役割と、その障害による精神疾患発症のメカニズム、A) c) 視覚野の臨界期神経可塑性と KIFs の機能、A) d) 記憶想起過程における KIF17 の機能、B) a) KIF1A の疼痛 signal coupling における機能と其の欠損による痛覚低下の分子機構、B) b) KIF26 の疼痛持続期間制御に於ける機能と其の欠損による痛覚過敏の分子機構、

III) KIFs による発生制御の分子機構

A) KIF2A の胎児期及び出生後の脳形成及びその障害による小脳症と癲癇の分子機構、B) KIF3B の形態形成因子 (Morphogen) 勾配形成における新しい役割等が解明され広く分子細胞生物学、神経科学、発生生物学、生物物理学に留まらず、疾患の病態解明の臨床医学を含む広範な学問分野に非常に大きな学術的意義を有する成果が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Hirokawa, N., et. al., Molecular motors in neurons: Transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. **Neuron** 68: 610-638, 2010.

Ichinose, S., et. al., Mechanism of Activity-dependent Cargo Loading via the Phosphorylation of KIF3A by PKA and CaMKIIa. **Neuron** 87: 1022-1035, 2015.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度-30 年度 142,900 千円

【ホームページ等】

<http://cb.m.u-tokyo.ac.jp>