

平成28年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書
〔追跡評価用〕

平成28年4月18日現在

研究代表者 氏名	廣川 信隆	所属研究機関・ 部局・職 (研究期間終了時)	東京大学・大学院・医学系研究科・ 特任教授
研究課題名	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		
課題番号	18002013		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 廣川 信隆（東京大学・大学院・医学系研究科・特任教授）		

【補助金交付額】

年度	直接経費
平成18年度	311,300 千円
平成19年度	310,400 千円
平成20年度	306,100 千円
平成21年度	292,100 千円
平成22年度	274,700 千円
総計	1,494,600 千円

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)~(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

研究期間中には、新しいキネシンスーパーファミリーモーター分子群、KIFs の構造と機能の解析し以下を解明した。A) KIF12, 13B, 16B, 19A, 26A を cloning し全長配列を決定。B) 幼若神経細胞に多く発現される KIF4 が核内で PARP1 と結合しその活性を抑制し、神経細胞死がおこり、神経細胞の活動依存性に KIF4 が神経細胞の生存を制御する分子スイッチとして働く事。(Cell 2006) C) KIF26A は、ATPase 活性がなく、GDNF/Akt/ERK 情報伝達系を、その構成因子の Grb2 に直接結合し抑制し腸管神経節細胞の適正な発生を制御する。KIF26A 欠損マウスは、生後、腸管神経節細胞の異常増殖による巨大結腸症で死亡する。(Cell 2009) D) モーター分子によるカーゴの認識・結合の制御機構としてリン酸化 (NCB 2008a) と G 蛋白による制御 (NCB 2008b) を解明した。E) 新しい KIF16B は、FGF 受容体を形質膜へ輸送し初期発生に必須であり、Rab14 が adaptor となり GTP 加水分解によりカーゴの脱離を制御する。(Dev Cell 2011) F) KIF5 は、軽鎖 KLC が Hsc70 と結合し細胞質蛋白の遅い輸送と膜小器官の速い輸送の交換スイッチの役割を果たしている (EMBO J 2009)。G) ATP 加水分解の律速段階である $Mg^{++}ADP$ から ADP 状態 にいたる課程の構造を KIF1A のモーター領域を X 線結晶解析により初めて解き (Nat Str Mol Biol 2008) KIF1A をモデル系として、ATP-様状態, ADP-Pi 状態, $Mg \cdot ADP$ 状態, ADP 状態等 ATP 加水分解による殆どの構造変化を原子レベルで解明し KIFs が Biased Brownian 運動と power stroke により作動する機構を解明した。。これらの先駆的研究成果をもとに研究代表者等は Cell 2006; Physiol Rev 2008; Nat Rev Mol Cell Biol 2009a, b ; Neuron 2010 に招待を受け、総説を発表した。この研究に対し平成 21 年研究進捗評価は、研究課題の総合的な評価 : A であった。この研究後それをさらに発展させ以下の研究成果を挙げた。

特別推進研究費(2) (平成 23 年度~27 年度)「キネシンモーター分子群の機能と制御の統合生物学的研究」研究代表者 622,000 千円 により以下の成果を挙げた。

A) KIF17KO マウスの解析から KIF17 が NMDA 受容体 NR2B を樹状突起で輸送し輸送の障害による NR2B の減少はシナプス活動の低下による CREB リン酸化の減少を経て NR2B 更には KIF17 自身の転写、翻訳の低下をもたらす KIF17 は、単に NMDA 受容体の輸送だけでなく高次脳機能を転写のレベルからも制御する (Neuron 2011)。B) KIF17 尾部の CaMKIIa によるリン酸化が NMDA 受容体を含む小胞の解離を制御し、記憶・学習を制御する事を Knock-in mouse を用いて示した (J. Neurosci 2012)。C) 刺激の豊かな環境下での飼育により海馬でのシナプス形成の亢進と記憶・学習機能の亢進が見られるが、これは、BDNF の発現上昇の下流で KIF1A の発現亢進が起こることが必須である (Neuron 2012)。D) 微小管脱重合活性をもち、神経成長端で微小管の伸長を制御する KIF2A の活性が神経成長端の膜に局在する PIPK α により活性化される (PNAS 2012)。E) KIF16B が神経樹状突起内で early endosome の輸送を行い、AMPA 受容体や NGF 受容体の輸送と機能を制御し、その stalk domain が、極性輸送の Key である (J Neurosci 2015)。F) 方向性輸送の分子機構として、KIF5 モーター領域が軸索起始部及び軸索内に優位に局在する GTP beta tubulin に富む GTP 型微小管と親和性が強く、それにより軸索方向に進む (JCB 2011)。さらに G) 単粒子法を応用した新しい解析法を開発し、クライオ電顕で GTP 型微小管と GDP 型微小管の構造の差異を解明した (JCB 2012)。H) X 線結晶解析とクライオ電顕で KIF5 \cdot GTP 型微小管複合体の構造を解析 (EMBO J 2015)。I) 定量的質量分析法などの先駆的実験系により in vivo の KIFs のリン酸化を網羅的・定量的に測定する手法を確立し、さらにそれぞれのリン酸化部位を区別してその責任 Kinase を同定し上流のシグナルを明らかにする手法を確立した。それにより KIF2A の微小管脱重合活性が BDNF-PAK1/CDK5 によるリン酸化で抑制され、LPA-ROCK により促進される事を示した (Cell Rep 2015)。J) KIF3A による樹状突起内での N cadherin の輸送が神経活動依存性の PKA/CaMKIIa によるリン酸化により、荷積み及び輸送が亢進する (Neuron 2015)。K) 主要な微小管関連蛋白 (MAP) である MAP1A は、PSD93 を介して NMDA 受容体を含む小胞をつなぎ止めることで KIF17 による輸送を制御する (J Neurosci 2015)。L) 微小管の beta -tubulin の mutation によるヒトの神経変性症は、軸索流の障害がその病態メカニズムである (EMBO J 2012)。M) KIF5A の脳での conditional KO マウスの作製と解析により、KIF5A が、GABARAP を介して GABA A 受容体を樹状突起内で輸送し抑制神経系で重要な機能を持ちその障害により癲癇を起因する (Neuron 2012)。N) KIF13A は、セロトニン受容体 5HT-1A を輸送しその欠損は、不安症状の亢進を起因しこのマウスは、不安神経症や鬱病の良いモデルである、(Cell Rep 2013)。O) KIF19A は、微小管プラス端で脱重合活性を持ち線毛の先端で微小管の長さを決め脳室周囲上皮細胞や、卵管上皮の線毛の長さを調節し、体液の流れを制御し、其の欠損は、水頭症、女性不妊等を起因する (Dev Cell 2012)。P) KIF13B は、LRP1 の caveolae による endocytosis を誘導しその欠損は、高脂血症を起因する (JCB 2015)。Q) KIF12 は、腓胝細胞で微小管上に SP1-Hsc70 と複合体を形成し、それらを安定化させ peroxisome の機能を制御し、oxidative stress を防御し、insulin 分泌をコントロールしている。KIF12 欠損によりこれらが障害され II 型糖尿病を起因する。同じ経路が高脂肪食摂取により起こり、それに伴う病態メカニズムを解明 (Dev Cell 2014)。以上のように世界を大きくリードする質が高く学術的評価の高い多くの研究成果を挙げたと信ずる。これに対し平成 26 年度 研究進捗評価結果として、A+ 「当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる」という高い評価を受けた。

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。） → H23年度以降の発表論文

<論文発表>

1. Ueno, H., .. and N. Hirokawa. (4/4) KIF16B/Rab14 molecular motor complex is critical for early embryonic development by transporting FGF receptor. *Dev Cell* 20: 60-71, 2011.
2. Yin, X., .. and N. Hirokawa. (4/4) Molecular motor KIF17 is fundamental for memory and learning via differential support of synaptic NR2A/2B levels. *Neuron* 70: 310-325, 2011.
3. Nakata, T., ... and N. Hirokawa. (5/5) Preferential binding of a kinesin-1 motor to GTP-tubulin-rich microtubules underlies polarized vesicle transport. *J Cell Biol* 194 : 245-255, 2011.
4. Noda Y., ... and N. Hirokawa. (6/6) Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase alpha (PIP5K) regulates neuronal microtubule depolymerase kinesin, KIF2A and suppresses elongation of axon branches. *PNAS* 109:1725-1730, 2012.
5. Hirokawa N., ... and Y. Okada. (1/3) Cilia, KIF3 Motor and Nodal Flow. *Curr Opin in Cell Biol* 24:31-39, 2012.
6. Kondo, M., Y. Takei, and N. Hirokawa. Motor protein KIF1A is essential for hippocampal synaptogenesis and learning enhancement in an enriched environment. *Neuron* 73: 743-757, 2012.
7. Yin, X., ... and N. Hirokawa. (4/4) Regulation of NMDA Receptor Transport: A KIF17-cargo Binding/Releasing Underlies Synaptic Plasticity and Memory in vivo. *J Neurosci* 32: 5486-5499, 2012.
8. Yajima, H., ... and N. Hirokawa. (6/6) Conformational changes in tubulin in GMPCPP and GDP-taxol microtubules observed by cryoelectron microscopy. *J Cell Biol* 198 (3): 315-322, 2012.
9. Niwa, S., ... and N. Hirokawa. (6/6) KIF19A Is a Microtubule-Depolymerizing Kinesin for Ciliary Length Control. *Dev Cell* 23: 1167-1175, 2012.
10. Nakajima, K., ... and N. Hirokawa. (6/6) Molecular Motor KIF5A Is Essential for GABA_A Receptor Transport, and KIF5A Deletion Causes Epilepsy. *Neuron* 76 (5): 945-961, 2012.
11. Zhou, R., ... and N. Hirokawa. (5/5) A Molecular Motor, KIF13A, Controls Anxiety by Transporting the Serotonin type 1A Receptor. *Cell Rep* 3: 509-519, 2013.
12. Niwa, S., ... and N. Hirokawa. (3/3) beta tubulin mutation that cause severe neuropathies disrupt axonal transport. *EMBO J* 32:1352-1364, 2013.
13. Kanai, Y., D. Wang and N. Hirokawa. KIF13B enhances the endocytosis of LRP1 by recruiting LRP1 to caveolae. *J Cell Biol* 204 (3): 395-408, 2014.
14. Yang, W., ... and N. Hirokawa. (4/4) Antioxidant Signaling Involving the Microtubule Motor KIF12 Is an Intracellular Target of Nutrition Excess in Beta Cells. *Dev Cell* 31 (2): 202-214, 2014.
15. Morikawa, M., ... and N. Hirokawa. (7/7) X-ray and Cryo-EM structures reveal mutual conformational changes of Kinesin and GTP-state microtubules upon binding. *EMBO J* 34: 1270-1286, 2015.
16. Farkhondeh, A., ... and N. Hirokawa. (4/4) Characterizing KIF16B in neurons reveals a novel intramolecular "stalk inhibition" mechanism that regulates its capacity to potentiate the selective somatodendritic localization of early endosomes. *J Neurosci* 35(12): 5067-5086, 2015.
17. Ogawa, T. and N. Hirokawa. Microtubule destabilizer KIF2A undergoes distinct site-specific phosphorylation cascades that differentially affect neuronal morphogenesis. *Cell Rep* 12: 1-15, 2015.
18. Ichinose, S., T. Ogawa, and N. Hirokawa. Mechanism of Activity-dependent Cargo Loading via the Phosphorylation of KIF3A by PKA and CaMKIIa. *Neuron* 87: 1022-1035, 2015.
19. Takei, Y., ... and N. Hirokawa. (5/5) Defects in synaptic plasticity, reduced NMDA-receptor transport, and instability of PSD proteins in mice lacking microtubule-associated protein 1A (MAP1A). *J Neurosci* 35(47): 15539-15554, 2015.

<国際会議等への招待講演における発表>

研究代表者は、研究期間終了後30の国際会議での特別講演、シンポジウム等での招待演者として講演している。主なものは以下があげられる。

1. 31st Blankenese Conference, (Opening lecture). May 21, 2011. Hamburg-Blankenese, Germany.
2. 2012 AAAS Annual Meeting, (Plenary lecture). February 26, 2012. Vancouver, Canada.
3. 12th Australian Cell Biology Meeting (Hunter Meeting). (Plenary lecture) March 29, 2012. Hunter Valley, Australia.
4. Gordon Conference, "Molecular and Cellular Neurobiology." June 18, 2012. Hong Kong, China.
5. 5th International Physiology Symposium "Models of Physiology and Disease." (Keynote lecture) Sept 18, 2013. Singapore.
6. 18th International Microscopy Congress. (The EMBO lecture) Sep 8, 2014. Prague, Czech Republic.
7. American Society for Cell Biology (ASCB)/International Federation for Cell Biology (IFCB) Joint Congress. (Plenary symposium), "Machinery of the Cell." Dec 8, 2014. Philadelphia, USA.
8. 15th Congress of the Chinese Society for Cell Biology, (Plenary lecture) Apr 1, 2015. Shenzhen, China

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

1) 特別推進研究費(2)（平成23年度～27年度）「キネシンモーター分子群の機能と制御の統合生物学的研究」（課題番号：23000013）研究代表者 622,000千円。これに対し平成26年度 研究進捗評価結果として、A+ という高い評価を受けた。

(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見 以下の発見をした。

1) KIFs の細胞内輸送に於ける機能と制御機構を神経細胞を主なモデル系とし解析し以下の成果を得た。a) KIF5A は GABA A 受容体を GABARAP を介して認識結合し、細胞体より樹状突起細胞膜に輸送し、其の欠損は癲癇を起因する (Nakajima et al. *Neuron*, 2012)。b) KIF13A はセロトニン受容体 1A に FHA domain を介して直接結合し、細胞膜へ輸送し、其の欠損は顕著な不安症状を起因しこのマウスは鬱病の良いモデルとなる (Zhou et al. *Cell Rep*, 2013)。c) KIF16A は樹状突起内で endosome を輸送し、神経細胞の極性輸送、シグナル伝達に重要な役割を果たす (Farkhondeh et al. *J Neuosci*, 2015)。

B) KIFs の作動機構の構造生物学的解明：

KIF4 の AMPPNP 状態の構造を 1.7 angstrom の分解能で解き、すでに解いた KIF1A の構造と合わせて KIF の共通な作動機構を解明した (Chang et al. *J Mol Biol*. 2013)。

C) KIFs 及びそのアダプター蛋白のリン酸化による、カーゴとの結合・乖離の制御機構、また、微小管脱重合能をもつ KIF2A のリン酸化による制御を解析した。

a) KIF3 のカーゴ認識部位である C 末端がリン酸化されるとスパインの形状が変化することを発見し、KIF3A のリン酸化を引き起こす責任 Kinase 群をリン酸化部位別に同定し、神経細胞を用いて各 Kinase を活性化/阻害した時に KIF3A による N-Cadherin の輸送が刺激依存的に変化することを突き止めた。さらにその KIF3A のリン酸化により KIF3A と N-cadherin との結合が増強し、KIF3A による N-cadherin の輸送が促進された。これらの発見は、KIF3A のリン酸化による N-cadherin 輸送の制御にとどまらず、記憶や学習に代表される神経活動に依存して物質輸送が制御される仕組みを明らかにしている (Ichinose et al. *Neuron*, 2015)。 b) KIF2 の機能のリン酸化による制御の解明。in vivo で KIF2A の全リン酸化部位を網羅した地図を作成した。また各部位をリン酸化する特異的な Kinase を定量的質量分析法などにより明らかにし、KIF2A のリン酸化部位別に責任 Kinase 群を同定した。さらに神経細胞に各 Kinase を活性化させる刺激を与えると KIF2A の特異的なリン酸化レベルが変動すること、それに応じて KIF2A のもつ微小管脱重合活性が制御されて神経細胞の形態が変化することを示した (Ogawa et al. *Cell Rep*, 2015)。

D) 神経系で発現する KIFs の脳・神経活動依存性の機能制御の機構の解明：KIFs が記憶・学習等の高次脳機能に果たす役割の解明と外部環境の変化等による神経活動依存性におこる KIFs の脳の発達・働きへの寄与を解明した。 a) KIF17 は NMDA 型受容体 NR2B を樹状突起内で輸送し記憶・学習を制御する (Yin et al. *Neuron*, 2011)。 b) KIF17 と cargo の結合は、リン酸化により制御され、記憶・学習をコントロールする (Feng et al. *J Neurosci*, 2013)。 c) KIF1A は神経発達において刺激の豊かな環境での記憶・学習能力の増強に必須である (Kondo et al. *Neuron*, 2012)。

2) KIF によるレール微小管の識別機構と、それを基にした軸索 vs 樹状突起等の方向性のある輸送機構

を解明した。 a) 超高分解能の PALM 顕微鏡などを用い、KIF5 モーター領域はそれ自体で軸索方向へ主に動く方向性決定の基盤は軸索内微小管が樹状突起微小管に比較し、GTP 型 beta tubulin に富み、KIF5 motor domain は GTP 型微小管に親和性が強いことを証明した (Nakata et al. *J Cell Biol*, 2011)。 b) 単粒子解析法を取り入れたクライオ電子顕微鏡の新しい画像解析アルゴリズムを開発し、それを用いクライオ電顕による GTP 型/GDP 型微小管における tubulin の構造変化を解明した (Yajima et al. *J Cell Biol*, 2011)。 c) KIF5 が微小管に結合することにより KIF5 及び微小管双方に構造変化が起こり、これが方向性輸送の基盤となる事を解明した (Morikawa et al. *EMBO J*, 2015)。

3) KIFs の情報伝達因子等としての新しい機能の解明：

a) KIF13B は LRP1 の caveolin 依存性 endocytosis を促進し KIF13B を欠損すると高脂血症となる (Kanai, et al. *J Cell Biol*, 2014)。 b) KIF2A は活性が PIP kinase alpha で亢進され神経成長端で微小管の脱重合を行い軸索側枝の伸長を制御し神経回路網の形成に重要な役割を果たす (Noda et al. *PNAS*, 2012)。 c) KIF19A は線毛内で微小管を脱重合し、線毛の長さを決め、体内の液の適正な流れを形成し、其の欠損は、水頭症、女性不妊症を起因する (Niwa et al. *Dev Cell*, 2012)。 d) KIF12 が微小管上で転写因子 Sp1 と結合、安定化し、その下流の Hsc70 シャペロンの発現を増強しペルオキシソームへのマトリックス蛋白の導入効率を高め、酸化ストレスを制御し、KIF12 欠損マウスは 2 型糖尿病のモデルとなる (Yang et al. *Dev Cell*, 2015)。 e) 神経変性を起因する beta Tubulin の mutation は、KIFs に対するレールとしての機能を阻害し軸索輸送が障害する (Niwa et al. *EMBO J*, 2013)。 f) 微小管関連蛋白 MAP1A は PSD-93 を介して NMDA 型グルタミン酸受容体を細胞骨格に繋留し、NMDA 受容体の受容突起内での輸送を制御するユニークな機能を持つ事を解明した (Takei et al. *J Neuosci*, 2015)。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

期間中の発表された研究成果は、細胞生物学、分子遺伝学、構造生物学、神経科学、臨床医学など生命科学の広範な分野に多大な反響を呼びその独創的かつ質の高い研究成果が国際的に非常に高く評価されそこから多くの発展研究が生まれている。その評価の一部を以下に紹介する。

1. Midorikawa, R. and Hirokawa, N. (2006) KIF4 motor regulates activity-dependent neuronal survival by suppressing PARP-1 enzymatic activity. *Cell*. 2006 125:371-83. の成果について。この論文は、84回引用され、代表的なものとして、Kaplan DR, Miller FD. (2006) When a motor goes bad: a kinesin regulates neuronal survival. *Cell* 125:371-83. *Previews* の紹介で、神経活動依存的な神経細胞死抑制について、全く新しいメカニズムを示した事から大変高く評価されている。
2. Niwa S., and Hirokawa, N (2008) KIF1Bbeta- and KIF1A-mediated axonal transport of presynaptic regulator Rab3 occurs in a GTP-dependent manner through DENN/MADD. *Nature Cell Biol* 11: 1270-1276. の成果について。この論文は全体で92回引用され、特に *Cell* 誌上の *Leading edge* において editor により「軸索輸送のミッシングリンク」を明らかにしたと大変優れた論文であると紹介された (*Cell* 135, 373-375:2008)。また、Verhey CJ and Hammond JW (2009) Traffic control: regulation of Kinesin motors *Nature Rev Mol Cell Biol* 10, 765-777 においてモーター蛋白質による細胞内輸送の制御機構の重要な例として紹介されている。以上のように私達の論文は、非常に高く評価され他のグループのそれ以後の研究遂行上大きく参考にされている。
3. Guilaud, L., R. Wong and N. Hirokawa. Disruption of KIF17-Mint1 interaction by CamKII-dependent phosphorylation: a molecular model of kinesin-cargo release. *Nature Cell Biology* 10 (1): 19-29, 2008. の成果について。この論文は全体で130回引用され、代表として、*Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 10: 765-777, 2009 では Verhey らが、「モーターの到着地での荷物の荷降ろしを最初に報告した」という点を大変高く評価している。
4. Hirokawa, N., Y. Noda, Y. Tanaka, and S. Niwa. Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 10: 682-696, 2009. の成果について。本レビュー論文は全体で601回引用され、細胞内物質輸送におけるキネシンモーター全体を解説するものとして大変良く参考にされている。
5. Zhou R., S. Niwa, N. Homma, Y. Takei, and N. Hirokawa. KIF26A is an unconventional kinesin and regulates GDNF-Ret signaling in enteric neuronal development. *Cell* 139 (4): 802-813, 2009. の成果について。この論文は全体で42回引用され、特に *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 10: 43-57, 2013 では、腸神経節の数を決定する因子として KIF26A を発見した点が高く評価され、これまでとは異なる分野でも KIFs の重要性が認識されている。
6. Hirokawa, N., R. Nitta and Y. Okada. The mechanisms of kinesin motor motility: lessons from the monomeric motor KIF1A. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10: 877-884, 2009. の成果について。本レビュー論文は全体で51回引用され、特に *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 Apr;15(4):257-71 で Cross らは、キネシンモーターのATP加水分解サイクル中でマグネシウム放出に伴う、メカノケミカルな可動性のあるヌクレオチド交換過程を示した詳細な分子構造モデルを大変高く評価している。
7. Hirokawa, N., S. Niwa and Y. Tanaka. Molecular motors in neurons: Transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. *Neuron* 68: 610-638, 2010. の成果について。本レビュー論文は全体で402回引用され、分子モーターを基盤とした記憶学習・神経回路形成・シナプス増強・物質輸送制御・病態解析など、幅広い分野における基本的レビュー論文として大変参考にされている。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

No	論文名・著者名・発行年・ページ数等	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. N Hirokawa, Y Noda, Y Tanaka, S Niwa. Nature Review Molecular Cell Biology 10 (10), 682-696, 2009	細胞内物質輸送におけるキネシンモーター全体を解説しており、大変良く参考にされている。	601
2	Molecular motors in neurons: transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. N Hirokawa, S Niwa, Y Tanaka. Neuron 68 (4), 610-638, 2010	分子モーターを基盤とした記憶学習・神経回路形成・シナプス増強・物質輸送制御・病態解析など、幅広い分野における基本的レビュー論文として大変参考にされている。	402
3	Nodal flow and the generation of left-right asymmetry. N Hirokawa, Y Tanaka, Y Okada, S Takeda. Cell 125 (1), 33-45, 2006	KIF3 が胎児期のノードにおいて線毛の形成を司り、線毛の回転が作る左向きのノード流によって体の左右軸を決定するメカニズムについて最新の知見を加えて概説した。	363
4	Disruption of KIF17-Mint1 interaction by CaMKII-dependent phosphorylation: a molecular model of kinesin-cargo release. L Guillaud, R Wong, N Hirokawa. Nature Cell biology 10 (1), 19-29, 2008	KIF17C末ドメイン (Cargo-binding domain) のリン酸化によってKIF17とLin10 (Mint1)の結合は制御されていることを示した。モーターの到着地での荷物の荷降ろしを最初に報告した論文という点で大変高く評価・引用されている。	130
5	High-resolution cryo-EM maps show the nucleotide binding pocket of KIF1A in open and closed conformations. M Kikkawa, N Hirokawa. The EMBO Journal 25 (18), 4187-4194, 2006	クライオ電子顕微鏡によってKIF1A-微小管複合体を10Å高解像で解析し、キネシンがATP加水分解により微小管上を動く際の動作過程を明らかにした。	95
6	KIF1B β -and KIF1A-mediated axonal transport of presynaptic regulator Rab3 occurs in a GTP-dependent manner through DENN/MADD. S Niwa, Y Tanaka, N Hirokawa. Nature Cell Biology 10 (11), 1269-1279, 2008	シナプス小胞に含まれるRab3がGTP結合状態でDENN/MADDを介しKIF1AおよびKIF1B β に結合して軸索の中を輸送され、カーゴの乖離は、Rab3がGDP状態になることにより起こることを示した。	92
7	KIF4 motor regulates activity-dependent neuronal survival by suppressing PARP-1 enzymatic activity. R Midorikawa, Y Takei, N Hirokawa. Cell 125 (2), 371-383, 2006	神経活動依存的な神経細胞死抑制について、全く新しいメカニズムを示した事から大変高く評価・引用されている	84
8	Structural model for strain-dependent microtubule activation of Mg-ADP release from kinesin. R Nitta, Y Okada, N Hirokawa. Nature Structural & Molecular Biology 15 (10), 1067-1075, 2008	X線結晶構造解析を用い、キネシンモーターのATP加水分解サイクル中でマグネシウム放出に伴う、ヌクレオチド交換過程を示した。	56
9	KIF26A is an unconventional kinesin and regulates GDNF-Ret signaling in enteric neuronal development. R Zhou, S Niwa, N Homma, Y Takei, N Hirokawa. Cell 139 (4), 802-813, 2009	腸神経節の数を決定する因子としてKIF26Aを発見した点が高く評価され、これまでとは異なる分野におけるKIFsの重要性を示した。	42
10	KIF16B/Rab14 molecular motor complex is critical for early embryonic development by transporting FGF receptor. H Ueno, X Huang, Y Tanaka, N Hirokawa. Developmental Cell 20 (1), 60-71, 2011	KIF16BがRab14を介してFGF受容体を輸送し、初期胎児発生に重要な働きをすることを明らかにした。微小管依存の膜輸送が初期発生に関わる物質的基盤を示した最初の論文である。	41

【研究期間終了後に発表した論文】			
No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Molecular motor KIF17 is fundamental for memory and learning via differential support of synaptic NR2A/2B levels. X Yin, Y Takei, MA Kido, N Hirokawa Neuron 70 (2), 310-325, 2011	KIF17 が NMDA 受容体の輸送を行うだけではなく、神経細胞の活動状況に応じて KIF17 や NMDA 受容体が量的にコントロールされ、電気生理学的には長期増強 (LTP) や長期抑制 (LTD) などシナプス可塑性を支えるメカニズムを明らかにした。	70
2	Preferential binding of a kinesin-1 motor to GTP-tubulin-rich microtubules underlies polarized vesicle transport. T Nakata, S Niwa, Y Okada, F Perez, N Hirokawa The Journal of Cell biology 194 (2), 245-255, 2011	KIF5 モーター領域がそれ自体で軸索方向へ主に動く基盤を明らかにした。軸索内微小管は、樹状突起微小管に比較して、GTP 型 beta tubulin に富み、KIF5motor domain は、GTP 型微小管に親和性が強いことを証明した。	58
3	Motor protein KIF1A is essential for hippocampal synaptogenesis and learning enhancement in an enriched environment. M Kondo, Y Takei, N Hirokawa Neuron 73 (4), 743-757, 2012	刺激の豊かな環境で育ったマウスにおいて、KIF1A が海馬シナプスの形成、及び記憶・学習能力の増強という形態的、行動的可塑性に必須であることを明らかにした。	50
4	KIF19A is a microtubule-depolymerizing kinesin for ciliary length control, S Niwa, K Nakajima, H Miki, Y Minato, D Wang, N Hirokawa. Developmental Cell 23 (6), 1167-1175, 2012	KIF19A は微小管上を能動的に動くのみならず、微小管のプラス端を脱重合するという特異な二刀流モーターであり、KIF19A ノックアウトマウスが線毛機能異常により不妊症や水頭症を示すことを明らかにした。	35
5	β - Tubulin mutations that cause severe neuropathies disrupt axonal transport. S Niwa, H Takahashi, N Hirokawa. The EMBO journal 32 (10), 1352-1364, 2013	微小管はを構成する β tubulin の H12 helix mutation が中枢神経系で神経変性症を引き起こす原因として、微小管表面の negative charge を変化させ、KIFs と微小管の結合を阻害し軸索輸送を傷害する事を解明した。	34
6	Cilia, KIF3 molecular motor and nodal flow. N Hirokawa, Y Tanaka, Y Okada. Current Opinion in Cell Biology 24 (1), 31-39, 2012	KIF3 が胎児期のノードにおいて線毛の形成を司り、線毛の回転が作る左向きのノード流によって体の左右軸を決定するというメカニズムについて概説した。	31
7	Molecular motor KIF5A is essential for GABA A receptor transport, and KIF5A deletion causes epilepsy. K Nakajima, X Yin, Y Takei, DH Seog, N Homma, N Hirokawa Neuron 76 (5), 945-961, 2012	KIF5A の『荷物』が GABA _A 受容体であり、KIF5A 欠損マウスの脳では GABA _A 受容体の輸送異常により興奮性神経伝達と抑制性神経伝達のバランスが興奮側に傾き、てんかんが発生するというメカニズムを明らかにした。	28
8	Conformational changes in tubulin in GMPCPP and GDP-taxol microtubules observed by cryoelectron microscopy. H Yajima, T Ogura, R Nitta, Y Okada, C Sato, N Hirokawa The Journal of Cell Biology 198 (3), 315-322, 2012	クライオ電子顕微鏡法を用いて GTP 状態と GDP 状態の微小管の構造を解析し、GTP 状態の微小管格子構造では軸・側面の両方向に構造変化して微小管構造を強化していることを明らかにした。	24
9	Regulation of NMDA Receptor Transport: A KIF17-Cargo Binding/Releasing Underlies Synaptic Plasticity and Memory In Vivo. X Yin, X Feng, Y Takei, N Hirokawa. The Journal of Neuroscience 32 (16), 5486-5499, 2012	KIF17C 末がリン酸化された状態の変異遺伝子を導入したマウスを作製・解析し、KIF17 の C 末端リン酸化がカーゴの脱着を神経活動依存的に制御して NMDA 受容体輸送を調節する仕組みを明らかにした。	21
10	Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase alpha (PIPK α) regulates neuronal microtubule depolymerase kinesin, KIF2A and suppresses elongation of axon branches. Y Noda, S Niwa, N Homma, H Fukuda, S Imajo-Ohmi, N Hirokawa. Proceedings of the National Academy of Sciences 109 (5), 1725-1730, 2012	PIPK alpha が KIF2A と結合して KIF2A の微小管脱重合活性を亢進し、軸索側枝の伸長を抑制している機構を明らかにした。	21

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

1) 研究成果の知の資産を新聞などの報道一般向け講演会等により広く社会へ広め人々の知的好奇心を刺激し特に若い世代に研究の素晴らしさを伝えた。例として以下のものがあげられる。

新聞記事等（space の関係で 2006 年以降 2012 年までにとどめた。）

- ・脳細胞生死のかぎ たんぱく質「KIF4」関与 東大チーム、毎日新聞 2006 年 4 月 21 日 p3（総合 ニュースの焦点） Midorikawa R. et al. Cell 125: 371-383, 2006
- ・右利き、二足歩行きっかけ？朝日新聞 2006 年 10 月 29 日 p2（もっとワンダー） Okada, Y. et al. Cell 121:633-644, 2005. Nonaka, S. et al. Cell 95(6): 829-837, 1998
- ・細胞の働きに理解深める 苫小牧で藤原セミナー 苫小牧民報 2007 年 8 月 24 日
- ・「命のかなめ」働き紹介 苫小牧で「モーター分子」学会 北海道新聞 2007 年 8 月 25 日（朝刊）
- ・細胞内の運び屋 モーターたんぱく質 読売新聞 2007 年 9 月 9 日 p13（くらし教育:サイエンス 学び）
- ・脳の情報伝達物質伝わる仕組み確認 物忘れの改善に期待 毎日新聞 2008 年 1 月 13 日 p18（科学）
Guilaud, L. et al. Nat Cell Biol 10: 19-29, 2008
- ・情報「荷下ろし」の仕組み、朝日新聞 2008 年 1 月 18 日 p26 Guilaud, L. et al. Nat Cell Biol 10: 19-29, 2008
- ・細胞内のミクロの運び屋、分子モーター：脳の働きの制御、体の左右の決定から腫瘍の抑制まで 日本学士院 第 47 回公開講演会 2007 年 10 月 27 日
- ・腸閉塞の難病治療に光 東大チーム 原因遺伝子を特定 毎日新聞 2009 年 11 月 13 日 p24（社会）
Zhou R. et al. Cell 139: 802-813, 2009
- ・未踏の細胞を観察する（Scientist Library 人を通して）季刊 生命誌 2009 年 6 月
- ・100年の歴史次の一歩へ；新潟大医学部 節目祝い記念式典 新潟日報 講演（2010 年 6 月 26 日、新潟市県民会館）
- ・科学ゼミナール「生命の運び屋”分子モーター”一脳の働き、体の発生、腫瘍の制御」講演（2010 年 12 月 11 日、渋谷電力館 8 階 TEPCO ホール）
- ・基礎科学への投資 国の発展に不可欠—研究の多様性保つ資金配分を一 毎日新聞 2011 年 2 月 1 日 p22（科学）
- ・刺激減ると知力低下、遺伝子に悪影響証明 毎日新聞 2011 年 4 月 28 日 p30（社会） Yin et al. Neuron 2011
- ・勉強するほど「受け皿」活発に 東大の廣川特任教授ら米誌に発表、朝日新聞 2011 年 5 月 12 日 p18（科学）
Yin et al. Neuron 2011
- ・やっぱり 勉強するほど頭は良くなる。朝日小学生新聞 2011 年 8 月 25 日 p3 Kondo et al. Neuron 2012
- ・賢くなるたんぱく質 解明 刺激多い環境で育つと増加、朝日新聞 2012 年 2 月 23 日 p38（社会） Kondo et al. Neuron 2012
- ・仲間や遊具で賢くなる。「刺激と脳」仕組み解明、毎日新聞 2012 年 2 月 23 日 p29（総合） Kondo et al. Neuron 2012

2) 研究成果により人の疾患の病態を解明した。

- ・KIF26 の障害により巨大結腸症が生ずる。Zhou et al. Cell 139:802-813, 2009
- ・KIF5 の障害により正常眼圧緑内障を生ずる。Terada et al. EMBO J. 29: 843-854, 2010
- ・KIF17 の障害により記憶・学習障害を生ずる。Yin et al. Neuron 70: 310-325, 2011
- ・KIF12 の障害により II 型糖尿病を生ずる。Yang et al. Dev Cell 31: 202-214, 2014

3) 研究成果により特許を申請。

・KIF12 の研究を通して高脂肪食摂取による II 型糖尿病の発生には、KIF12 の発現低下—転写因子 Sp1 の発現低下—Hsc70 の発現低下—膵臓ベータ細胞の酸化ストレス上昇—インシュリン分泌低下があることを示し、この過程を亢進する薬物開発の特許を申請中。

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）

- 野田康子：講師から自治医科大学医学部解剖学講座解剖学部門教授（2009年～）
丹羽伸介：ポスドクから学術振興会海外特別研究員を経て、東北大学大学院生命科学研究科助教（2015年～）
岡田康志：助手から理化学研究所生命システム研究センター・チームリーダーを経て東京大学理学系研究科教授（2016年～）
竹田 扇：助手から山梨大学医学部解剖学教室教授（2006年～）
趙 春杰：ポスドクから南京大学教授
徐 瓔：ポスドクから米国でのポスドクを経て南京大学教授
童 英：ポスドクから四川大学生命科学部助教
滕 俊琳：ポスドクから中国北京大学生命科学院教授
Richard Wong：大学院博士課程修了後、ポスドクを経て金沢大学自然システム学系教授（2012年～）
吉川雅英：助手から米国テキサス大学助教を経て東京大学医学部生体構造学教室教授（2010年～）
緑川良介：ポスドクから三菱生命科学研究所研究員を経て宮崎大学医学部助教
武井陽介：助教から筑波大学医学医療系解剖学講座教授（2015年～）
仁田 亮：助手、助教を経て理化学研究所タンパク質機能構造研究チーム・上級研究員（2014年～）
楊 Yang 文星 Wenxing：大学院博士課程修了後、ポスドクを経て米国 Harvard 大学ポスドク
周 如贇：ポスドクから自治医科大学講師（2016年～）
本間典子：助手から東京大学医学部神経細胞生物学講座講師（2009年～）
上野仁之：大学院博士課程修了後、ポスドクを経て群馬大学医学部助教（2010年～）
尹 喜玲：ポスドクから米国 NIH 研究員（2012年～）
三木玄方：助手から自治医科大学解剖学講座講師（2012年～）
中田隆夫：助教、准教授を経て東京医科歯科大学医歯学総合研究科細胞生物学分野教授（2008年～）
城戸瑞穂：客員研究員から佐賀大学医学部教授（2016年～）
近藤 誠：大学院博士課程修了後、大阪大学特任助教（2012年～）
中島一夫：ポスドクから理化学研究所脳科学総合研究センター・研究員（2013年～）
石 大賢：ポスドクから韓国 Inje University 教授
文東美紀：ポスドク、特任助教を経て熊本大学医学部准教授（2016年～）
矢島孔明：ポスドクから 人間総合科学大学講師（2016年～）