

平成 21 年 5 月 11 日現在

研究種目：特別推進研究  
研究期間：2006～2010  
課題番号：18002013  
研究課題名（和文）：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  
研究課題名（英文）：The Mechanism of Intracellular Transport and Kinesin Motors,  
KIFs : Structure, Function, Dynamics and Regulation  
研究代表者  
廣川 信隆 (HIROKAWA NOBUTAKA)  
東京大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：20010085

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：キネシン、微小管、モーター蛋白、細胞内輸送

## 1. 研究計画の概要

神経細胞や上皮細胞をはじめすべての細胞は、細胞の機能にとり必須の機能蛋白分子を合成後、様々な膜小器官あるいは蛋白複合体さらには mRNA 蛋白複合体として目的地へ適正な速度で輸送する必要がある。この細胞内の物質輸送は細胞の重要な機能、形作りそして生存のため必須である。私達は今までにこの輸送機構の主役である微小管をレールとしたキネシンスーパーファミリーモーター分子群(KIFs)を発見し哺乳類の全遺伝子 45 個を同定した。この研究は、KIF の細胞及び、個体レベルの機能、作動原理等すべての課題について世界に先駆けて研究を大きく発展させることを目的とする。具体的には以下の課題を研究する。

- (1) 新しいモーター分子の構造と機能の分子細胞生物学的解析
- (2) モーター分子による cargo の認識・結合およびその制御機構
- (3) モーター分子による細胞内輸送の振り分け機構
- (4) モーター分子の機能の分子遺伝学的解析
- (5) モーター分子による mRNA の輸送機構の解明
- (6) モーター分子の作動機構及び Cargo 結合機構の構造生物学的・生物物理学的解析

## 2. 研究の進捗状況

- (1) 10 個の新しい KIFs の cDNA クローニングを完了し、そのうち物質輸送に関わる KIFs の分子細胞生物学的解析を行っている。
- (2) KIF17 をモデルにリン酸化による制御、KIF1B beta/KIF1A をモデルに G 蛋白質による制御の 2 つの大きな制御機構を明らかにした。
- (3) KIF5s のモーター領域が軸索内の微小管を認識する物質基盤を解明した。
- (4) KIF4 が脳の発達過程において PARP1 との結合を介して活動依存性に神経細胞の生死を制御している事、KIF17 が、NMDA 型グルタミン酸受容体を樹状突起で輸送し、高次脳機能を制御している事などを明らかにし生命科学にとっての予期せぬ重要な発見をしている。他の KIFs の knock out マウスも作成済みですすでに非常に興味深い phenotype を示すものが多い。また、胎生致死のケースは、conditional knock out を作成中である。
- (5) KIF5s が輸送する mRNA 蛋白複合体について KIF5s が直接結合する蛋白を突き止めた。さらにこの結合が、KIF5s 側、カーゴ側双方の修飾によってどのように制御されるか、またこの仕組みが神経細胞の活動性とどのようにリンクしているかを追及し

ている。

(6) 最も単純なモノマー型モーターKIF1A のモーター領域の構造をクライオ電子顕微鏡で 10 の分解能で明らかにし、nucleotide binding pocket の開閉両方の状態についての違いを解明した。KIF1A モーター領域の  $Mg^{++}ADP$  状態から  $Mg^{++}$  が抜ける課程の構造を X 線結晶解析で解きそれをクライオ電子顕微鏡の像と重ねて解析し、KIFs の作動機構一般に当てはまる機構を明らかにすることが出来た。

### 3 . 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

研究課題(1)においては、細胞内物質輸送に関係すると思われる KIFs すべての一次構造を明らかにし分子細胞生物学的解析を進めており順調に進んでいる。(2)については、カーゴ結合・認識・脱離の主要な2つの機構、リン酸化と、G 蛋白質による制御をすでに明らかにし、さらに他の主要な KIFs についても解析が進んでいるので計画以上に進展している。(3)は、すでに軸索内微小管の特異性について物質の基盤を明らかに出来たので計画以上に進展している。(4)についても KIF4 が PARP1 と結合することにより活動依存性の神経細胞の生死を制御する鍵分子であること、KIF17 が高次脳機能を基盤的に制御していること、また他の KIF が、神経細胞の分化をコントロールしていることなど、生命科学にとり、予期せぬ重要な機構を司っていることを解明でき、計画以上に進展している。(5)の課題についてもすでに KIF5 と結合する mRNA 蛋白複合体の特定蛋白を同定し予定通りに順調に進展している。(6)の課題については、KIF1A - 微小管複合体の 10 の分解能の構造を解き、また  $Mg^{++}ADP$  から ADP 状態の構造を解き、その結果から、ATP 加水分解の構造変化の大要が明らかとなった。それに加え KIF-cargo の構造解析も進んでおり、また大変ユニークな新しい KIF の構造解析にも着手できており、予想を上回って進展している。総じてこの課題全体として、当初の計画以上に進展している。

### 4 . 今後の研究の推進方策

当初の研究計画に基本的に沿って、かつ予期せぬ新しい展開のあった、分子遺伝学、構造生物学、また、カーゴの認識・結合・脱離の機構などは、新しい展開も意欲的に組み込んで推進する。

### 5 . 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 15 件)

1. Niwa, S., Y. Tanaka and N. Hirokawa. KIF1Bbeta- and KIF1A-mediated axonal transport of presynaptic regulator Rab3 occurs in a GTP-dependent manner through DENN/MADD. *Nature Cell Biology* 11: 1270-1276, 2008. 査読有
2. Nitta, R., Y. Okada and N. Hirokawa. Structural model for strain-dependent microtubule activation of Mg-ADP release from kinesin. *Nature Structural & Molecular Biology* 15 : 1067-1075, 2008. 査読有
3. Hirokawa, N. and Y. Noda. Intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: structure, function, and dynamics. *Physiological Reviews* 88: 1089-1118, 2008. 査読有
4. 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 : 19-29, 2008. 査読有
5. Midorikawa R., Y. Takei, and N. Hirokawa. KIF4 motor regulates activity-dependent neuronal survival by suppressing PARP-1 enzymatic activity. *Cell* 125: 371-383, 2006. 査読有
6. Hirokawa, N., Y. Tanaka, Y. Okada and S. Takeda. Nodal flow and the generation of left-right asymmetry. *Cell* 125 : 33-45, 2006. 査読有

[学会発表](計 22 件)

内訳：国外 9 件、国内 13 件

[その他]

毎日新聞 2006 年 4 月 21 日  
朝日新聞 2006 年 10 月 29 日  
読売新聞 2007 年 9 月 9 日  
毎日新聞 2008 年 1 月 13 日  
朝日新聞 2008 年 1 月 18 日