

1. 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

2. 研究期間：平成18年度～平成22年度

3. 研究代表者：廣川 信隆（東京大学・大学院医学系研究科・教授）

#### 4. 研究代表者からの報告

##### (1) 研究課題の目的及び意義

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。またこの KIFs が多様な機能分子を輸送するだけでなく脳の高次機能、神経回路網形成、左右の決定、腫瘍の抑制等に重要な役割を果たす事を明らかにして来た。このようにモーター分子群 KIFs は重要な細胞機能の根幹を担っていると同時に私達の体の様々な基本的生命現象に深く関わっておりこの研究は分子細胞生物学、神経科学、発生生物学、生物物理学、臨床医学等の広範な学問分野に非常に大きな学術的意義を有すると思われる。私達は今まで遺伝子群の発見、機能の解析、個体レベルの機能解析、作動原理等すべての課題について常に世界をリードする研究を行なって来た。しかしながらまだ未知の多くの課題が存在しこれらを解く為、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。

##### (2) 研究の進展状況及び成果の概要

以下の結果を明らかにした。

- ① まだ解明されていない 12 個の K I F について分子細胞生物学的に解析を行っておりそのうち K I F A が、神経細胞内で膜小胞の神経突起内への輸送を行い、K I F B が、細胞分裂に伴い、紡錘体微小管上の染色体の輸送及びその制御を行い、K I F C が神経細胞内で成長因子受容体の輸送を行っている事。
- ② モーター分子による cargo の認識、結合及びその制御機構について、低分子量 G T P 結合蛋白系および、cargo 結合部位のリン酸化により機能の制御がおこなわれる事。
- ③ モーター分子の機能の分子遺伝学的解析については、K I F 4 が、P A R P - 1 に結合することにより、脳の発達過程における活動依存性の神経細胞の生死の制御という重要な働きをしている事。
- ④ モーター分子による mRNA、蛋白複合体の輸送機構については、直接 K I F 5 に結合する蛋白を同定し、この蛋白を介した、輸送の制御機構について解析を進めている。
- ⑤ モーター分子の作動機構の構造生物学的、生物物理学的解析について、モノマー型 K I F 1 A モーター領域と微小管の複合体の、A T P 結合、及び A D P 結合状態をクライオ電子顕微鏡で、10 オングストロームの解像度で明らかにし、X 線結晶解析により A T P 加水分解の過程のうち、M g - A D P から M g が放出され A D P 状態への 4 つの移行過程の構造の解明に成功し、K I F 1 A の微小管のプラス端方向への動きの理解を進めた。

#### 5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

本研究課題は、研究代表者のグループが発見した細胞内輸送の担い手であるキネシンスーパーファミリーモーター分子群について、単に輸送にとどまらず神経回路網の形成、記憶・学習などの高次機能、個体発生などの生命現象における本質的な役割を分子細胞生物学および分子遺伝学的アプローチにより明らかにすることを目的としている。研究目的は、さらに X 線結晶解析、クライオ電子顕微鏡など構造生物学的なアプローチを駆使したモーター分子の動く機構の解明まで及んでいる。本研究課題においては、研究代表者のリーダーシップのもと、圧倒的な解析力に裏付けられた世界的にもレベルの高い研究が包括的に遂行されており、研究目標に向けてすでに優れた成果が上がっている。例をあげると、KIF4 が核内で遺伝子修復に関わる分子 PARP-1 との結合を介して神経細胞死を導くこと、一方、活動性の高い神経細胞では、Ca 流入に伴う CaMKII を介した KIF4-PARP-1 複合体の解離が生じ神経細胞死を免れることを明らかにし、KIF の細胞内輸送とは異なる神経細胞死制御における新たな役割を明らかにした。また、クライオ電子顕微鏡解析を用いた KIF1A-微小管複合体の構造解析により、微小管上での KIF1A の化学力学変換の機構が明らかにされている。これらの成果は国際一流誌にすでに論文として掲載されている。研究の進展は順調であり、すでに予想外の結果から新たな研究の展開も見え始めており、今後の研究の進展を期待する。