

細胞内部の動きを観る - ミクロの解剖学から体全体へ -

平成17年11月21日 甲府富士屋ホテル

東京大学教授・医学博士・日本学士院会員 廣川 信隆 先生

細胞はその形作りおよび機能発現に必要な蛋白および脂質を合成した後、多種類の膜小器官あるいは蛋白複合体として必要とされる部位に、巧妙に送り分けており、この物質輸送の機構はあらゆる細胞で細胞機能の要となっている。

私たちはこの機構を担う、微小管をレールとする新しいモーター分子群 KIFs (Kinesin Super Family Proteins)を同定し分子細胞生物学的、分子生物物理学的、構造生物学的及び分子遺伝学的手法を駆使したその構造と機能の解析により、物質輸送の機構を理解しようとしている。

現在まで私たちは哺乳類(マウス、ヒト)で、KIF1A, 1B, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4, 5A, 5B, 5C, 17 および KIFC1, C2, C3 を始めとして45種すべての遺伝子を同定している。今回は KIF1A, KIF1B, KIF3, KIF5, そして KIF17 について紹介する。

KIF1A は神経特異に発現され、シナプス小胞の前駆体を運び、神経細胞の生存に必須である。それに対し KIF1B は多くの細胞に発現されミトコンドリアを輸送する。KIF1B の isoform である KIF1B はシナプス小胞の前駆体を輸送しヒト先天性神経疾患の原因遺伝子である。KIF3A は KIF3B とヘテロダイマーを形成し、~100KD の結合蛋白 KAP3 を持つ。KIF3 は、体の左右決定に重要である胎児初期 Node で上皮細胞の単線毛を形成する蛋白群を線毛内で輸送し、この線毛が活発に回転運動し Node 領域のみで細胞外液の左向きの流れを形成していることを示し Node 流と命名した。さらに Node 上皮細胞から Sonic hedgehog と retinoic acid を含む小胞が分泌され Node 流がその濃度勾配を作り、左側での左右軸決定にかかわる遺伝子群の発現を開始する事が強く示唆された。また最近 KAP3 の conditional knock out mouse の解析により、KIF3 が N cadherin、catenin 複合体をゴルジ装置から形質膜へ輸送し、上皮細胞での細胞増殖及び腫瘍形成を制御する働きを有している事も示した。さらに我々は神経樹状突起内で記憶・学習等の基本的神経機能に関連するグルタミン酸受容体 NMDA 型及び AMPA 型が KIF17 及び KIF5 により輸送され、モーター分子は足場蛋白又はアダプター蛋白複合体を介して膜蛋白を認識、結合し輸送する事を明らかにし、モーター分子がどのように cargo を認識、結合するのかという問題にも解答を与えた。さらに KIF5 はその尾部に mRNA と多数の蛋白複合体を結合し、これを輸送する事も明らかにした。又最も単純なモノマー型モーター KIF1A の1分子生物物理学及び X 線結晶解析やクライオ電子顕微鏡の解析によりモーター分子の ATP 加水分解による作動機構を明らかにした。この様に KIFs は細胞にとって重要な機能分子を含む膜小器官や蛋白複合体又 mRNA を輸送するだけではなく、体の左右決定のような発生学上の重要な現象及び腫瘍形成あるいは神経回路形成、学習・記憶等も制御している事が明らかとなった。