

細胞内輸送の破綻がてんかんを引き起こす —モーター分子 KIF5A がてんかん発症に関与することを解明—

1. 発表者：

廣川 信隆（東京大学大学院医学系研究科細胞生物学・解剖学講座／分子構造・動態学講座
特任教授）

武井 陽介（東京大学大学院医学系研究科細胞生物学・解剖学講座／分子構造・動態学講座
准教授）

中島 一夫（東京大学大学院医学系研究科細胞生物学・解剖学講座／分子構造・動態学講座
特任研究員）

2. 発表のポイント：

◆成果

神経細胞で分子モーターKIF5A（注1）が GABA_A受容体（注2）を輸送しており、この輸送機構が破綻するとてんかん（注3）が発症することを明らかにした。

◆新規性（何が新しいのか）

神経伝達物質受容体を輸送する機構の破綻によるてんかん発病という新しい疾患発生メカニズムを見出した。

◆社会的意義／将来の展望

今回明らかにされた新しい疾患発生メカニズムの理解が出発点となり、てんかんの新しい治療法の開発につながることを期待される。

2. 発表概要：

てんかんとは、脳の神経細胞の異常興奮が広がって制御不能になり、様々な神経症状を引き起こす疾患です。てんかんは最も発症頻度が高い精神神経疾患のひとつであり、わが国では約 100 万人の患者さんがてんかんに苦しんでいます。てんかんの原因解明は不十分で、まだ根本治療は確立していません。

今回、東京大学大学院医学系研究科の廣川信隆特任教授、中島一夫特任研究員らのグループは、分子モーターKIF5A の遺伝子欠損マウスを作り、このマウスがてんかん症状を示すことを見出しました。更にこのマウスの脳を詳しく調べたところ、KIF5A が GABA_A受容体の細胞内輸送を通じててんかんの発症に関与することをつきとめました。今回得られた知見は、これまで不明であった KIF5A の神経細胞における特別な役割を明らかにしただけでなく、てんかんの病態の分子的理解・治療法の開発にも貢献することが期待されます。本研究は、文部科学省科研費・特別推進研究「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」の助成を受けて行われました。本研究成果は『Neuron』（2012年12月6日号）に掲載されました。

4. 発表内容：

てんかんとは大脳神経細胞の過剰な活動の結果、発作性の神経症状を繰り返す慢性の脳障害です。てんかんの発症頻度は大変高く、わが国では現在 100 万人に及ぶ患者さんがてんかんの発作と、発作が原因でおこる様々な生活障害に苦しんでいます。てんかんの原因解明はま

だ不十分であり、様々な薬物療法、外科手術等が行われていますが、残念なことに根本治療は確立されていません。

今回、東京大学大学院医学系研究科の廣川信隆特任教授、中島一夫特任研究者らのグループは、神経細胞の分子モーターのひとつである KIF5A というたんぱく質に注目しました。一般に分子モーターは細胞の中でいろいろな荷物を運ぶ『運び屋』であるといわれ、多種多様な分子モーターとその荷物が知られていますが、KIF5A が専門に輸送する荷物はまだ見つかっていませんでした。研究グループが KIF5A の遺伝子欠損マウスを作成して観察したところ、このマウスは生後しばらくして激しいてんかん発作を繰り返すようになりました。マウスの脳波には著しいてんかん性異常波が頻発していました。脳内の神経伝達には興奮性神経伝達と抑制性神経伝達の2種類がありますが、このマウスの脳を詳しく調べたところ、GABA_A受容体を介した抑制性神経伝達が大きく損なわれていることがわかりました。更に、KIF5A の『荷物』が GABA_A受容体であり、KIF5A が GABARAP (注4) というタンパク質をなかだちとして GABA_A受容体を細胞内のゴルジ体から細胞表面へと輸送していることが示されました。

KIF5A を欠損した神経細胞の内部で GABA_A受容体輸送が停滞している様子が共焦点レーザー顕微鏡で撮影したムービーにはっきりとらえられました。KIF5A 欠損神経細胞に KIF5A を再び導入すると、GABA_A受容体は再びシナプスへ運ばれるようになりました。

すなわち、KIF5A が欠損すると GABA_A受容体のシナプスへの供給が止まるため、抑制性神経伝達が低下します。そのため KIF5A 欠損マウスの脳では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、神経ネットワークの興奮性が高まった結果てんかんが発生したことが明らかになりました。

今回の研究により、てんかん発病の分子レベルでの理解が大きく前進しました。今後のてんかんの分子治療等の開発への重要な手がかりになることが期待されます。

本研究は、文部科学省科研費・特別推進研究「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」の助成を受けて行われました。本研究成果は『Neuron』(2012年12月6日号)に掲載されました。

5. 発表雑誌：

雑誌名： 「Neuron」12月6日号

論文タイトル：Molecular motor KIF5A is essential for GABA_A receptor transport, and KIF5A deletion causes epilepsy

著者：Kazuo Nakajima, Xiling Yin, Yosuke Takei, Dae-Hyun Seog, Noriko Homma, and Nobutaka Hirokawa

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科細胞生物学・解剖学講座／分子構造・動態学講座 特任教授
廣川 信隆

TEL:03-5841-3326 FAX:03-5802-8646

電子メール: hirokawa@m.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注1) KIF5A (Kinesin superfamily protein 5A)

細胞内の物質輸送を担うキネシンスーパーファミリータンパク質の一つで、神経細胞の中に多量に存在する。

(注2) GABA_A受容体

神経細胞のシナプス後部膜表面にある神経伝達物質受容体であり、神経伝達物質 GABA が結合することにより塩素イオン (Cl⁻) が細胞内に流入して細胞が過分極し、神経活動を抑制する。

(注3) てんかん

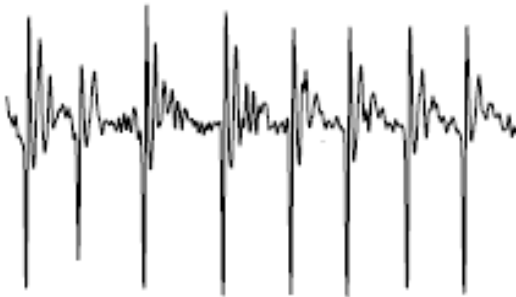
大脳神経細胞のネットワークに起きる異常な神経活動（過剰な放電）により生じる、反復性の発作。GABA_A受容体との関わりが示されている。

(注4) GABARAP (GABA_A receptor associated protein)

GABA_A受容体に結合するタンパク質であり、GABA_A受容体の細胞内および細胞表面への輸送に関与すると考えられている。

8. 添付資料：

KIF5A 遺伝子欠損マウスのでんかん発作の脳波（左）とそのときのマウスの様子（右）



神経細胞内部における GABA_A受容体の輸送の様子（ムービー）：

URL：http://www.cb.m.u-tokyo.ac.jp/pub/Nakajima_et_al_Neuron_2012.html