

脳内で不安を抑える分子モーターKIF13A

1. 発表者：

- 周 如賛 (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)
丹羽 伸介 (Stanford University, Department of Biology ポストドクター)
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)

2. 発表のポイント：

◆成果

分子モーターKIF13Aが、脳内でセロトニン受容体を運んで不安を抑制する作用を持つことを明らかにしました。

◆新規性 (何が新しいのか)

「安心」や「不安」といった我々の感情に結びつく高次の脳機能に分子モータータンパク質が関わっていることを発見しました。

◆社会的意義／将来の展望

全く新しい作用の精神安定剤や抗うつ剤などの開発に結びつく可能性があります。

3. 発表概要：

レントゲンや内視鏡などによって診断を下せるガンなどの身体的疾患に比べて、不安障害やうつなどといった精神的疾患の原因はまだ十分にわかっていません。精神疾患の原因解明のためには「安心」「不安」などといった我々の感情に結びつく高次の脳機能がどのような分子の働きでコントロールされているかを知る必要があります。

今回、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・動態学講座の廣川信隆特任教授らの研究グループは、分子モータータンパク質 KIF13A が脳内でセロトニン受容体を輸送することで不安を抑制することを明らかにしました。

KIF13A が働かないマウスの脳内ではセロトニン受容体が神経細胞表面まで輸送されません。このマウスでは不安が高まり、エサを探さずに暗いところに隠れようとする「心配性」の異常行動が観察されました。不安の感じ方には個体差がありますが、KIF13A の働きが弱いと不安を感じやすい性格になるのかもしれませんが、また、セロトニン受容体は精神安定剤や抗うつ剤の重要な標的として知られていますが、KIF13A もまた創薬標的分子となるかもしれません。

この研究成果は「Cell Reports」2013年2月7日オンライン版に掲載されました。

4. 発表内容：

これまでの基礎研究の積み重ねの結果、感染症やガンなどの目に見える身体的疾患の分子メカニズムの多くが解明されて治療や診断に結びついています。それに比べ、不安障害やうつなどの精神的疾患の原因の多くは未解明のままです。これを解明するためには「安心」「不安」といった我々の感情に結びつく高次の脳機能を司る分子メカニズムを明らかにする必要があります。

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・動態学講座の廣川信隆特任教授らの研究グループは、キネシンスーパーファミリー（KIF）と呼ばれる一連の分子モータータンパク質群が、神経細胞の形作りや体の左右形成・記憶学習などといった様々な働きをしていることをこれまでに明らかにしてきましたが、今回、分子モータータンパク質の一つである KIF13A が脳内でセロトニン受容体を輸送することで不安を抑制する作用を持つことを明らかにしました。

これまでの研究により、KIF13A が脳内に多く存在することがわかってきたため、脳内で KIF13A の機能を調べるために KIF13A 遺伝子を破壊したマウス（KIF13A ノックアウトマウス）を作製して調べたところ、KIF13A ノックアウトマウスは不安を強く感じる「心配性」の表現型を持つことがわかりました。

通常のマウスは積極的にエサを探す行動をしますが、KIF13A ノックアウトマウスは不安を強く感じているためあまり動きまわろうとしません。また、明るいところよりは暗いところに隠れようとする性格が強くなります。

「安心」「不安」といった感情は、神経細胞表面で働くセロトニン受容体がコントロールしていることが知られています。そこで KIF13A ノックアウトマウスでセロトニン受容体を調べてみたところ、神経細胞表面のセロトニン受容体の量が減っていることがわかりました。通常神経細胞内ではセロトニン受容体がチューブに載せられて細胞表面まで運ばれていますが、KIF13A ノックアウトマウスの神経細胞ではセロトニン受容体が細胞内に集積していました。

生化学的な実験により、KIF13A がセロトニン受容体と結合することがわかりました。また、TIRF と呼ばれる顕微鏡を用いてセロトニン受容体が実際に KIF13A によって輸送される様子を顕微鏡下で再現することにも成功しました。微小管（細胞内でレールとして働いている）・精製した KIF13A ・蛍光標識したセロトニン受容体の三者を混ぜると、セロトニン受容体が微小管のレールの上を動きまわる様子が観察されました。しかし、ここから KIF13A を抜くと、この動きは全く観察されません。

以上の結果から、脳内で働く分子モータータンパク質 KIF13A が、セロトニン受容体を神経細胞の細胞表面まで輸送していることが明らかになりました。この働きによって KIF13A は不安を抑制しているのでしょう。

感情のような高次の脳機能を司る分子メカニズムの多くは未解明のままです。これまではセロトニン受容体をはじめとする脳内の受容体が研究者の注目を集めてきましたが、この研究により、分子モータータンパク質もまた高次の脳機能に関わっていることが示唆されました。日本のような先進国においては、身体的疾患の治療法が確立されて長寿が達成されるにつれて、不安障害やうつ病のような精神的疾患の重要性が高まっています。同じようなストレスに晒されても不安の感じ方には大きな個人差があります。分子モーター KIF13A の働きが弱い人は不安を強く感じて、これらの疾患にかかりやすいリスクがあるのかもしれない。また、抗不安薬や抗うつ剤としてセロトニン受容体を標的とした薬物が多く用いられています。今回の発見は分子モータータンパク質もまた抗不安薬などの薬物標的となり得ることを示唆しています。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Cell Reports」2月7日オンライン版

論文タイトル：A molecular motor, KIF13A, controls anxiety by transporting serotonin type 1A receptor

著者：周如贇（同等貢献）、丹羽伸介（同等貢献）、ギョーローラント、トンイン、廣川信隆

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