

神経活動に依存したキネシンのリン酸化による「荷積み」機構の解明

1. 発表者：

一ノ瀬 聡太郎（東京大学大学院医学系研究科分子構造・動態・病態学寄付講座 特任研究員）
小川 覚之（東京大学大学院医学系研究科分子構造・動態・病態学寄付講座 特任助教）
廣川 信隆（東京大学大学院医学系研究科分子構造・動態・病態学寄付講座 特任教授）

2. 発表のポイント：

- ◆KIF3A（注1）は、そのリン酸化（注2）により N-カドヘリンを「荷積み」することを発見した。
- ◆神経活動を抑制すると KIF3A がリン酸化され、KIF3A が N-カドヘリンを「荷積み」することで、N-カドヘリンのシナプス（注3）への輸送が増加することを初めて示した。
- ◆記憶の固定を担うシグナル伝達経路の一端を新たに解明したことから、記憶力の低下を伴う様々な病態、状況の改善法開発への応用が期待される。

3. 発表概要：

東京大学大学院医学系研究科分子構造・動態・病態学寄付講座の廣川信隆特任教授らの研究グループは、神経活動を抑制すると KIF3A がリン酸化され、KIF3A が N-カドヘリンを「荷積み」することで、N-カドヘリンのシナプスへの輸送が増加することを初めて示しました。

神経細胞内ではさまざまなタンパク質が機能しています。これらのタンパク質が適切な場所で機能するためには、キネシンによる細胞内輸送が不可欠です。N-カドヘリンはキネシンの一種 KIF3A によってシナプスへと運ばれてシナプス強度を調節するタンパク質ですが、どのようにその輸送が制御されているかは不明でした。

本研究グループは、KIF3A のリン酸化部位を新規に同定し、PKA と CaMKIIa というキナーゼ（注4）によってリン酸化されることを示しました。次に、KIF3A のリン酸化によってスパイン（注5）が巨大化し、逆に非リン酸化によってスパインが収縮するというシナプス強度の変化を示唆する現象を観察しました。このような差が生じた原因は、リン酸化によって KIF3A が N-カドヘリンを「荷積み」し、シナプスへと輸送しているからであるということ突き止めました。さらに、神経活動を抑制したときにこの KIF3A のリン酸化およびそれに伴う N-カドヘリンの輸送が増加していることを示しました。以上の結果から、神経活動を抑制すると KIF3A がリン酸化され、KIF3A が N-カドヘリンを「荷積み」しシナプスへと運ぶことにより、シナプス強度を調節しているというモデルを提唱します。これは、神経活動依存的なキネシンのリン酸化による「荷積み」を行う制御機構を初めて示したものです。

シナプス強度の調節は記憶の固定において非常に重要な因子の一つであると考えられています。そのシグナル伝達経路の一端を新たに解明したことから、記憶力の低下を伴う様々な病態、状況の改善法開発への応用が期待されます。

4. 発表内容：

<研究内容の背景>

神経細胞内ではさまざまなタンパク質が機能しています。これらのタンパク質が適切な場所で機能するためには、キネシンによる細胞内輸送が不可欠です。N-カドヘリンはシナプスの結

合強度を調節するタンパク質の一つで、キネシンの一種 KIF3A によって運ばれていますが、どのようにその輸送が制御されているかは不明でした。特に、キネシンのモーター活性および「荷降ろし」の制御機構は過去にいくつかのモデルが提唱されていましたが、「荷積み」の制御機構はほとんど不明でした。

<研究内容>

本研究グループは、生化学的手法により N-カドヘリンと結合している KIF3A と、結合していない KIF3A の 2 グループに分け、これらのリン酸化状態が異なることを電気泳動法(注6)によって発見しました。また、この KIF3A のリン酸化部位を質量分析法によって同定しました。さらにこのリン酸化を担うキナーゼを同定するために 40 種類のキナーゼと KIF3A を反応させ電気泳動法によってリン酸化を検出し、その中から候補を 5 種類に絞った後、それぞれのリン酸化部位を質量分析法で同定したところ、PKA と CaMKIIa が KIF3A のリン酸化を行っていることを発見しました。

次に、このリン酸化がどのような機能を果たしているかを調べたところ、リン酸化された KIF3A はリン酸化されていない KIF3A に比べ N-カドヘリンとの結合量が増加しており、また、細胞内での N-カドヘリンの輸送量も上昇していました。つまり、リン酸化によって KIF3A は「荷積み」を行っていると考えられます。さらに、リン酸化および非リン酸化 KIF3A の模倣物を発現させると、リン酸化 KIF3A 模倣物を発現させた神経細胞ではスパインが巨大化し、逆に非リン酸化 KIF3A 模倣物を発現させた神経細胞ではスパインが収縮するというシナプス強度の変化を示唆する現象を観察することができました。

最後に、神経活動を慢性的に抑制することでシナプス強度が増加するという先行研究に着目して、神経活動を抑制したときの KIF3A のリン酸化および N-カドヘリンの輸送を調べました。その結果、神経活動を抑制すると KIF3A のリン酸化が増加するとともに N-カドヘリンのシナプスへの輸送も増加していることがわかりました。

以上の結果から、神経活動を抑制すると KIF3A がリン酸化され、KIF3A が N-カドヘリンを「荷積み」しシナプスへと運ぶことにより、シナプス強度を調節しているというモデルを提唱します(図)。これは、神経活動依存的なキネシンのリン酸化による「荷積み」を行う制御機構を初めて示したものです。

<今後の期待>

記憶力の低下を伴う病態、状況は数多く確認されています。その原因となっている神経細胞内で KIF3A のリン酸化を増加させ、N-カドヘリンの輸送を亢進させることで記憶力の低下を防ぐなどの改善法開発への応用が期待されます。

5. 発表雑誌:

雑誌名: 「Neuron」

論文タイトル: Mechanism of Activity-dependent Cargo Loading via the Phosphorylation of KIF3A by PKA and CaMKIIa

著者: Sotaro Ichinose, Tadayuki Ogawa, Nobutaka Hirokawa*

DOI 番号 10.1016/j.neuron.2015.08.008

6. 問い合わせ先:

東京大学大学院医学系研究科分子構造・動態・病態学寄付講座 特任教授

廣川 信隆

TEL: 03-5841-3336

Email: hirokawa@m.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注1) KIF3A

モータータンパク質キネシンの一種。キネシンは細胞内で微小管というレールの上を ATP（アデノシン三リン酸）をエネルギー源として動き、細胞小器官やタンパク質などを運んでいる。

(注2) リン酸化

タンパク質にリン酸基を付着させる反応。リン酸化によってタンパク質の構造が変化するが、その結果活性化したり逆に不活性化したり、性質の変化は様々である。また、リン酸基の付着場所が異なると、性質の変化も異なる。

(注3) シナプス

神経細胞を中心とした情報伝達の間をシナプスという。人間の体外からの情報は、眼や鼻、耳などにある細胞において電気的信号に変換される。これがシナプスまで伝わると化学物質が放出され、次の神経細胞が受け取る。化学物質を受けとった神経細胞では再度電気的信号に変換されて細胞内を伝導し、次のシナプスへと到達すると化学物質が放出され、また次の神経細胞へと伝わっていく。このように体外からの情報は電気的信号と化学物質によって脳に伝わり、脳内では同様にシナプスでつながった神経細胞がつくる神経回路網で適切に情報処理がなされる。

(注4) PKA/CaMKIIa キナーゼ

リン酸化(注2)を触媒するタンパク質をキナーゼという。PKA はほとんどすべての細胞に存在し、生命活動に重要なさまざまなタンパク質の活性化に重要であることが示唆されている。一方、CaMKIIa は神経細胞に多く存在し、記憶や学習のコントロールに重要であると考えられている。

(注5) スパイン

スパインはシナプス(注3)を形成する構造物の一つで、結合のためのタンパク質や情報伝達物質の受け取りを行うタンパク質が集まる場。一般的に大きいスパインでは情報伝達が多く行われ、逆に小さいスパインでの情報伝達は少ない。

8. 添付資料：

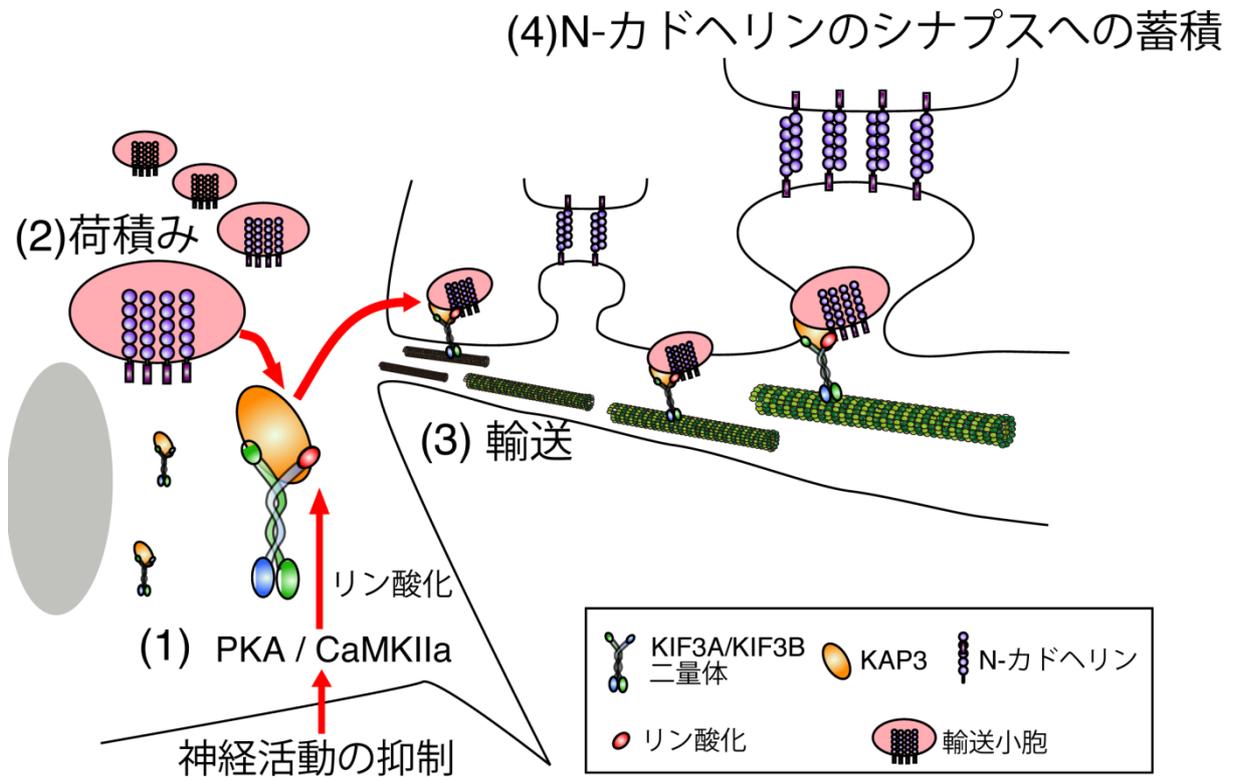


図. 神経活動の抑制により KIF3A がリン酸化され N-カドヘリンの「荷積み」と輸送が増加する

- (1) 神経活動の抑制により、PKA と CaMKIIa が KIF3A の「荷積み」を行う領域内の 3 か所をリン酸化する。
- (2) リン酸化により KIF3A と N-カドヘリンの結合力が上昇し、KIF3A が N-カドヘリンを「荷積み」する。
- (3) KIF3A が微小管に沿って N-カドヘリンを輸送する。
- (4) N-カドヘリンがシナプスへ集積し、シナプス強度が増強する。