

痛みを支える KIF 分子モーター

1. 発表者：

田中 庸介（東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 細胞生物学分野 助手）
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：

- ◆マウスの分子遺伝学を用いた研究を通して、KIF1A と呼ばれる分子モーターによる新しい疼痛制御機構を解明した。
- ◆KIF1A が感覚ニューロンの軸索末端へと神経栄養因子受容体 TrkA を輸送することをはじめて同定し、さらにこの軸索輸送が温痛覚の発現に必須であることを発見した。
- ◆生命の根源的な機能を担う KIF 分子モーターの感覚神経における生理機能・臨床的意義をとらえ、シグナル伝達制御の観点から KIF 系の新しい創薬ターゲットとしての可能性を拓いた。

3. 発表概要：

全 45 種類以上の KIF 分子モーター（注1）はヒトのすべての細胞内において、ミクロの貨物列車のような細胞内物質輸送の鍵を担っている機能分子ですが、その機能的意義はまだ少ししかわかっていません。今回、東京大学大学院医学系研究科の廣川信隆特任教授、田中庸介助手らの研究グループは、分子モーターKIF1A の遺伝子機能を半分失ったマウスを作出し、その表現型を調べたところ、熱さ・痛みの感覚に進行性の障害があることがわかりました。さらにその詳細な分子機構として、KIF1A が末梢の一次感覚ニューロンの軸索末端（注2）へと神経栄養因子受容体 TrkA（注3）の載ったオルガネラ（注4）を輸送することで、感覚ニューロンの生存率ならびに炎症の際に特に問題となる神経栄養因子依存性の疼痛増強メカニズム（注5）を統御しているというメカニズム（図1）を発見しました。このことは、生命の根源的な機能を担う KIF 分子モーターの一次感覚ニューロン（図2）における新しい生理機能・臨床的意義をはじめて解明するとともに、受容体型チロシンキナーゼ（注6）のシグナル伝達制御の観点から、疼痛制御等の分野における新たな創薬ターゲットとしての KIF 系の可能性を拓くものです。

4. 発表内容：

痛みの感覚は末期癌などの慢性疾患の患者さんの生活の質を極度に下げるものですが、同時に、痛みや熱さの感覚がまったくなければ日常生活の上で大きな支障を来すものです。このような痛みのコントロール機構は実はまだ少ししかわかっていませんが、今回、本研究グループは神経細胞の KIF 分子モーターの研究から、この問題に新たな光をあてることに成功しました。

KIF 分子モーターは 45 種類以上ありそれらがヒトの身体のすべての細胞で何らかの働きをしています。その働きはまだ一部しかわかっていません。これまで本研究グループは、哺乳類のほぼすべての KIF 遺伝子を同定し、その機能をマウス分子遺伝学を用いて解析してきましたが、今回 KIF1A 分子モーターの遺伝子の半分に欠損させたマウス（KIF1A ヘテロマウスと呼ぶ）を作出したところ、マウスは進行性の感覚障害の表現型を示しました。

まず、KIF1A ヘテロマウスの後根神経節を解剖したところ、特に神経栄養因子 NGF の受容体である TrkA を発現している一次感覚神経細胞が進行性に細胞死を起こしていることがわかりました。さらに、KIF1A ヘテロマウスでは、TrkA の軸索輸送が特異的に減弱していました。

そこで、後根神経節の神経細胞を培養し、細胞生物学的に解析してみると、KIF1A は TrkA を含む膜小胞に、Rab3-GTP アダプタータンパク質を通して結合していることがわかりました。すなわち、TrkA が KIF1A の積荷タンパク質であることが示唆されました。

電気生理学的解析ならびにカルシウム顕微蛍光測光法を試みみると、KIF1A ヘテロマウスの一次感覚神経細胞は発痛物質であるカプサイシンへの反応性が有意に減弱していました。さらに、これらのヘテロマウス神経細胞では、NGF に対する PI3 キナーゼ経路の反応性も有意に減弱しており、このことによって、ヘテロマウス神経細胞の生存率の低下と、痛み受容体である TRPV1 の働きの低下の両方を説明することができました。

ここで、TrkA シグナル伝達の下流にある PI3 キナーゼ経路を薬理的に補充すると、これらの表現型を元通りにすることができました。さらに予期せぬことに、NGF/PI3 キナーゼ経路によって、KIF1A 遺伝子そのものの発現量が上昇するという正のフィードバック回路があることもわかりました。

これらのことから、KIF1A は TrkA の輸送、その下流にある PI3 キナーゼ経路の自己組織的な増強過程を通して、一次感覚神経細胞の生存と機能の双方を支えている分子モーターであることが明らかになりました。このことは、生命の根源的な機能を担う KIF 分子モーターの一次感覚ニューロンにおける新しい生理機能・臨床的意義をはじめて解明するとともに、受容体型チロシンキナーゼ-PI3 キナーゼ系のシグナル伝達制御の観点から、疼痛制御等の分野における新たな創薬ターゲットとしての KIF 系の可能性が明らかとなりました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Neuron」 (6月2日オンライン版)

論文タイトル：The molecular motor KIF1A transports the TrkA neurotrophin receptor and is essential for sensory neuron survival and function

著者：Yosuke Tanaka¹, Shinsuke Niwa¹, Ming Dong¹, Atena Farkhondeh, Li Wang, Ruyun Zhou, and Nobutaka Hirokawa*

(¹ equal contribution, * corresponding author)

DOI 番号：10.1016/j.neuron.2016.05.002

アブストラクト URL：<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2016.05.002> (予定)

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：03-5841-3326

Email：hirokawa@m.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注1) KIF 分子モーター

細胞の骨組みである微小管 (25 ナノメートル径のチューブ状タンパク質複合体) の上を ATP の化学エネルギーを利用して 0.1~1 マイクロメートル/秒で移動する分子機械タンパク質群。1980 年代~90 年代に廣川研究室がほぼすべての哺乳類の KIF 分子モーターの遺伝子を同定し

た。KIFsは結合した超分子複合体やオルガネラを細胞内のある地点から別の地点へと的確に輸送することができ、糖尿病・発ガン・記憶・学習・不安・幹細胞分化・個体の左右軸決定などにおける重要性がこれまで明らかにされてきた。

(注2) 末梢の一次感覚ニューロンの軸索末端

一次感覚ニューロン(神経細胞)は脊髄のすぐ近傍に位置する後根神経節に細胞体を持ち、そこから脊髄内と末梢の皮膚の両方に軸索突起を伸ばしている。皮膚での温痛覚刺激は、ニューロンの細胞膜上に発現しているカプサイシン受容体TRPV1によって主に受容され、すると活性化されたTRPV1の作用により感覚ニューロンの細胞内にカルシウムが流入して活動電位を引き起こし、これが脳に伝わって痛覚を生じる。

(注3) 神経栄養因子受容体TrkA

神経細胞などの表面に存在する受容体タンパク質で、他の細胞によって分泌された神経栄養因子NGFを結合すると、アダプタータンパク質の特定のチロシン残基をリン酸化することで細胞内にその情報を伝える性質を持っている。

(注4) オルガネラ

細胞内に多数分布する、膜で囲まれた小胞。これに種々のタンパク質が結合し、分子モーターによって微小管のレールに沿って細胞内の目的地まで輸送されている。

(注5) 炎症の際に特に問題となる神経栄養因子依存性の疼痛増強メカニズム

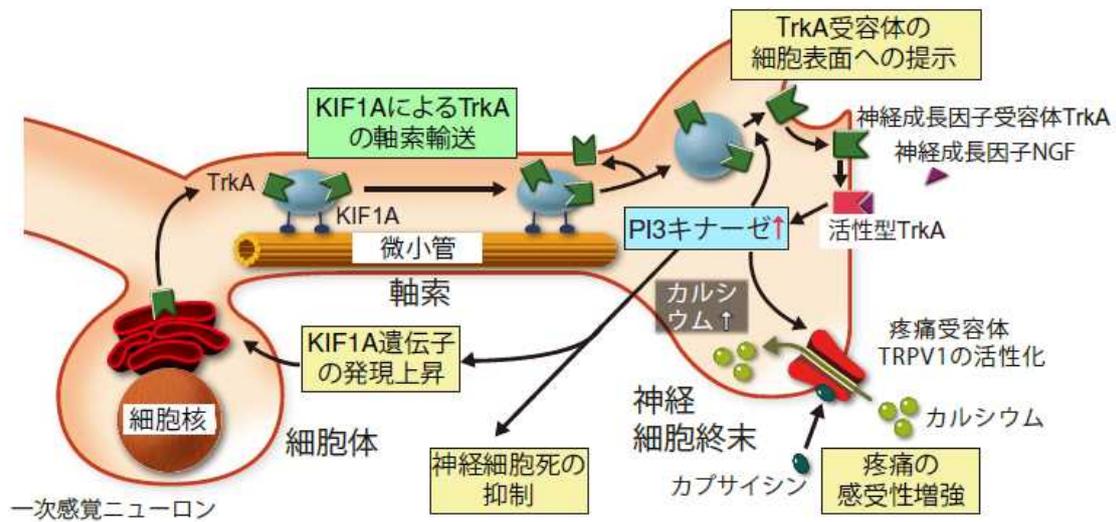
皮膚の炎症の際に疼痛が増強することはよく知られているが、そのメカニズムの一つとして、炎症細胞からNGFが過剰に分泌され、それが神経細胞終末の細胞表面に分布するTrkAを刺激し、その結果としてPI3キナーゼ経路と呼ばれる細胞内シグナル伝達系が活性化し、その結果として一次感覚ニューロンの細胞死を防ぐとともに、疼痛受容体であるTRPV1の感覚ニューロンの細胞表面への移行が増進し、疼痛反応性が上昇するということが知られている。今回、KIF1Aは細胞表面のTrkAの量をふやすことで、結果としてこれと同じようにPI3キナーゼ依存性の疼痛感受性の上昇をもたらすことが明らかとなった。

(注6) 受容体型チロシンキナーゼのシグナル伝達

TrkAは受容体型チロシンキナーゼのひとつであり、他にFGFレセプター、EGFレセプター、BDGFレセプター、インスリンレセプターなどが同様なメカニズムを通して、細胞内シグナル伝達系の下流のPI3キナーゼを上昇させることで細胞の分化や増殖、癌化、糖代謝などを制御することが知られている。本研究はKIFの作用によりTrkAの作用が間接的に変化することを示したはじめての例であり、この機構を用いてKIF系を創薬ターゲットとすることで、副作用が少なく受容体型チロシンキナーゼの作用に間接的に影響を与えうる医薬の開発が期待される。

8. 添付資料：

(図1) 今回発見された疼痛制御の新たな分子機構。



(図2) マウスの後根神経節の感覚ニューロン細胞体群。白く光っているものが、特に TrkA 受容体を発現している一次感覚ニューロンである。

