

細胞内骨格の賢い「解体屋」 ~微小管を解体する分子モーターが効率良く働く仕組みを解明~

1. 発表者：

小川 覚之（東京大学大学院 医学系研究科 分子細胞生物学専攻 助教）
西條 慎也（高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 特任助教（研究当時））
清水 伸隆（高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 准教授）
蔣 緒光（東京大学大学院 医学系研究科 分子細胞生物学専攻 博士課程1年生）
廣川 信隆（東京大学大学院 医学系研究科 特任教授）

2. 発表のポイント：

- ◆細胞骨格である微小管を脱重合する分子モーターKIF2が効率良く働く仕組みを明らかにした。
- ◆ATPを加水分解するエネルギーを効率良く使い、微小管と大きな複合体を形成する過程を経て微小管を脱重合することを示した。
- ◆微小管の脱重合は神経の伸び縮みや細胞の分裂など生命現象の要となる反応であり、その仕組みを明らかにしたことは神経変性疾患や癌の病態解明・創薬ターゲットの重要な基盤となる。

3. 発表概要：

東京大学大学院 医学系研究科の廣川 信隆 特任教授と小川 覚之 助教らの研究グループは、高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所の西條 慎也 特任助教(研究当時)と清水 伸隆 准教授との共同研究によって、細胞内の骨格である微小管（注1）の「解体屋」が効率良く働く仕組みを明らかにしました。

微小管は、チューブリン（注2）というタンパク質が重合（注3）して集まったチューブ状の構造（図2）をしています。神経細胞の形成や細胞分裂などの生命現象には、微小管の形成（重合）と解体（脱重合（注4））が秩序立って進められることが重要です（図1）。キネシンというタンパク質のひとつであるKIF2（注5）がこの微小管の解体を担い、少ない数のKIF2が、多くのチューブリンからなる巨大な微小管を、先端から順番に解体することは知られていましたが、それがなぜ可能なかはわかっていませんでした。

研究グループは、KIF2が微小管を解体する過程を詳細に解析し、生体内のエネルギー源ATP（注6）を加水分解（注7）する過程で、KIF2分子1つがチューブリン2量体2セットを相手にしてまとめて解体することを明らかにしました（図3）。KIF2は、少ない分子数でATPを効率良く利用し微小管を解体する「省エネモーター」であったのです（図4）。

本研究成果は、9月12日オンライン版Cell Reportsに掲載されました。

4. 発表内容：

私たちの体を作っている細胞の骨格として働くタンパク質群に微小管があります。微小管の伸び縮みは神経細胞の突起形成や細胞の分裂（紡錘糸）などの生命現象の要として重要なイベントです（図1）。微小管はチューブリンというタンパク質が重合して集まったチューブ状の長い構造（図2）をしています。微小管が正しく短くなる（脱重合）ためには管の途中では

なく「端から」短くなる必要があります。その制御は生体内の限られた資源を使って効率良く進められる必要があります。その秩序だった脱重合反応の担い手が KIF2 というタンパク質です。

これまで、KIF2 が微小管を脱重合することは知られていましたが、どうやって「少数の」KIF2 が「多数の」微小管を「先端から効率良く」脱重合するのか、その仕組みは分かっていませんでした。そこで研究グループは、脱重合途中のタンパク質の反応溶液中の状態を詳細に調べました。KIF2 が微小管を脱重合する過程の分子の変化を、サイズ排除クロマトグラフィーや動的な光散乱法・超遠心分析法・質量分析法などを用いて詳細に解析した結果、生体内のエネルギー源である ATP を加水分解する過程で KIF2 の機能ドメイン 1 つがチューブリン 2 量体を 2 セット捉えた大きな分子量をもつ構造を形成していることが分かりました。さらに、X 線小角散乱法で KIF2-チューブリンの測定を行い、X 線結晶解析による結晶構造と組み合わせることで、実際の溶液中での構造状態を明らかにしました (図 3)。チューブリン 2 量体ひとつにつき KIF2 の結合部位が 1 カ所存在するため、これまで KIF2 は (KIF2 : チューブリン 2 量体 =) 1 : 1 で結合すると考えられてきました。しかし興味深いことに、実際は 1 : 2 で結合するため、従来考えられていたよりも働く KIF2 分子は半分で済み、消費する ATP も半分で済む事になります。このように、KIF2 は少ない分子数で ATP を効率良く利用して働く、「省エネ解体モーター」であったのです。

それではどのようにしてこうした 1 : 2 の複合体 (図 3) を効率良く作ることができるのでしょうか? 本研究によって、そこには KIF2 分子がもつ巧妙なしかけがあることが明らかになりました。一つめは「微小管末端での活性化」です。微小管末端はチューブリンが縦に連なったプロトフィラメント (注 2) が反り返った構造をとり、重合/脱重合の動的な平衡関係にあります (図 2)。KIF2 はその反り返った構造にフィットするような表面構造を持っており、微小管末端のプロトフィラメントとの結合によって KIF2 による ATP の加水分解が始まり、KIF2 の表面は更に屈曲し、チューブリン表面と強く結合します。この時に表面のヘリックス (右巻き螺旋構造) の末端がほどけてループ構造をとり、チューブリンとさらに強く結合します。また、KIF2 に特異的な Neck と呼ばれる構造が、となりのチューブリン 2 量体の表面に結合します。これらの構造によって KIF2 はチューブリン 2 量体 2 セットと同時に結合できるのです (図 4)。

もうひとつは「排他的結合とチューブリンの構造変化」です。微小管が正しく脱重合するためには、それを構成する 1 3 本のプロトフィラメントが端から同時に脱重合しなければいけません。これまでの研究により、1 本のプロトフィラメント上の先端には 1 個の KIF2 分子しか結合しないという可能性が示唆されてきましたが、その根拠となる構造は不明でした。今回明らかになった 1 : 2 複合体では、チューブリン 2 量体 2 セット上に KIF2 の結合部位が 2 カ所あるにも関わらず、先端の 1 カ所にしか KIF2 が結合できません。これは、先に結合した KIF2 が、後から結合しようとする KIF2 をブロックしていることを意味しています。この「排他的な結合」を支えるしくみとして、前述の Neck ドメインによる隣のチューブリンへの結合や、プロトフィラメント内部を伝わる構造変化があると考えられます。限られたエネルギーを使って効率良く仕事をするには、ひとつの仕事量に対して働く人 (分子) が多すぎても少なすぎてもいけません。微小管が効率良く脱重合するには、ひとつのプロトフィラメントに KIF2 分子が集まるよりも、バランス良く 1 3 本のプロトフィラメントの先端に結合して仕事をする方が良いのです。

微小管の重合/脱重合のコントロールの破綻は、神経変性疾患や細胞分裂異常による癌の形成など、多くの疾患を引き起こします。本研究によって明らかになった微小管脱重合機構の解明は、今後の微小管関連疾患の病態理解・治療法解明の基盤となるものです。

本研究は文部科学省科研費（JP18002013, JP23000013, JP16H06372）、および2017年3月まで実施された国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）の支援により得られました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Cell Reports（アメリカ東部時間9月12日掲載）

論文タイトル：Mechanism of Catalytic Microtubule Depolymerization via KIF2-tubulin Transitional Conformation

著者：Tadayuki Ogawa, Shinya Saijo, Nobutaka Shimizu, Xuguang Jiang and Nobutaka Hirokawa*

DOI 番号：10.1016/j.celrep.2017.08.067

アブストラクト URL：http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.067

6. 問い合わせ先：

【研究に関するお問い合わせ】

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・解剖学教室
特任教授 廣川 信隆（ひろかわ のぶたか）

助教 小川 覚之（おがわ ただゆき）

Tel: 03-5841-3336

E-mail：hirokawa@m.u-tokyo.ac.jp（廣川）、tdyk@m.u-tokyo.ac.jp（小川）

高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所

准教授 清水 伸隆（しみず のぶたか）

Tel: 029-864-5595

E-mail：nobutaka.shimizu@kek.jp

<報道担当>

東京大学医学部・大学院医学系研究科 総務係

Tel: 03-5841-3303 E-mail: ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

高エネルギー加速器研究機構 広報室

Tel: 029-879-6046 E-mail: press@kek.jp

7. 用語解説：

（注1）微小管：細胞内の骨格となるチューブ状のタンパク質。チューブリンが重合して管状になる。

（注2）チューブリン、プロトフィラメント：微小管を構成するタンパク質で、 α チューブリンと β チューブリンからなる2量体を1セットとして存在する。チューブリン2量体が縦に連なってプロトフィラメントを形成し、約13本のプロトフィラメントが管状に集まったものが微小管である（図2）。

（注3）（微小管の）重合：チューブリンが集まって管状の長い微小管となること。

（注4）（微小管の）脱重合：微小管が短くなり、チューブリンになること。

(注5) KIF2：キネシンスーパーファミリーのサブファミリーのひとつ。KIF2ファミリーに属するタンパク質は微小管を脱重合する活性をもつ。

(注6) ATP：アデノシン三リン酸。生体内のエネルギーの通貨。

(注7) (ATPの)加水分解：タンパク質によってATPからADPへ分解される過程。このとき放出されるエネルギーが生体内での輸送や運動、生合成などに利用される。

8. 添付資料：

図1：細胞の骨格、微小管

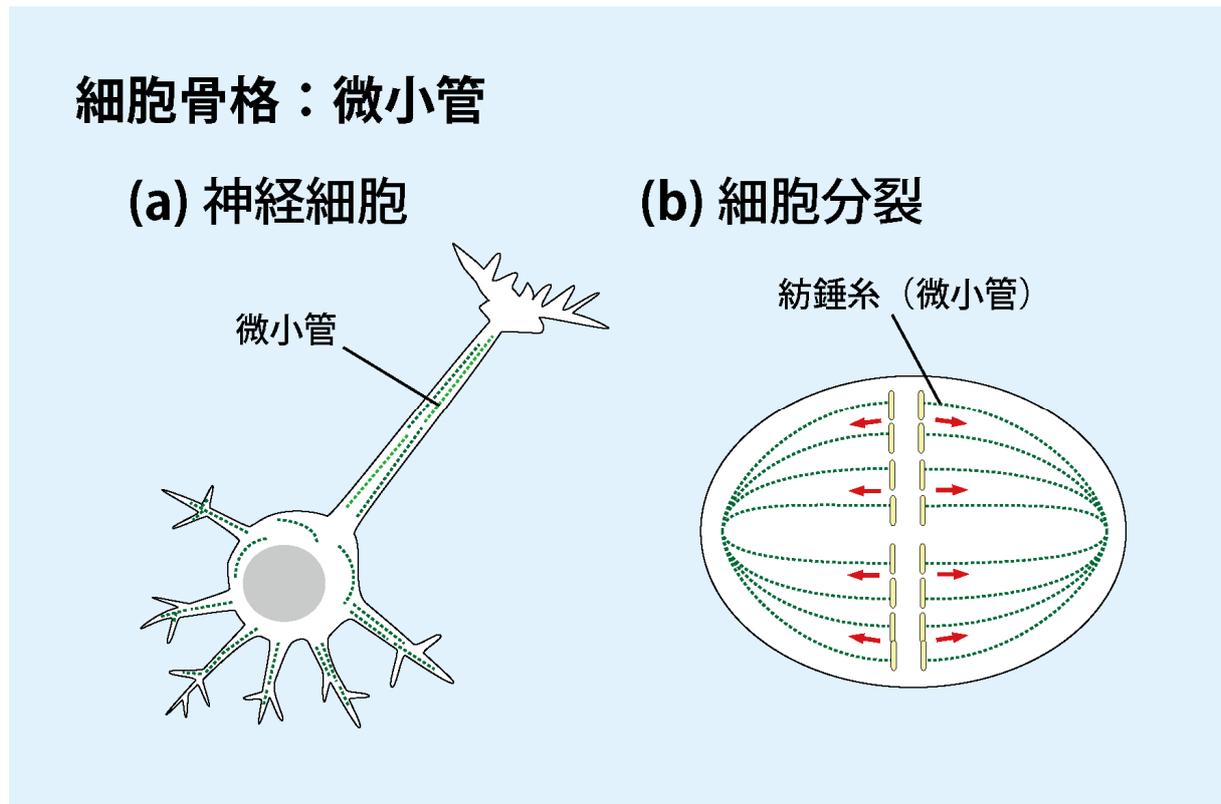


図2：微小管の構造

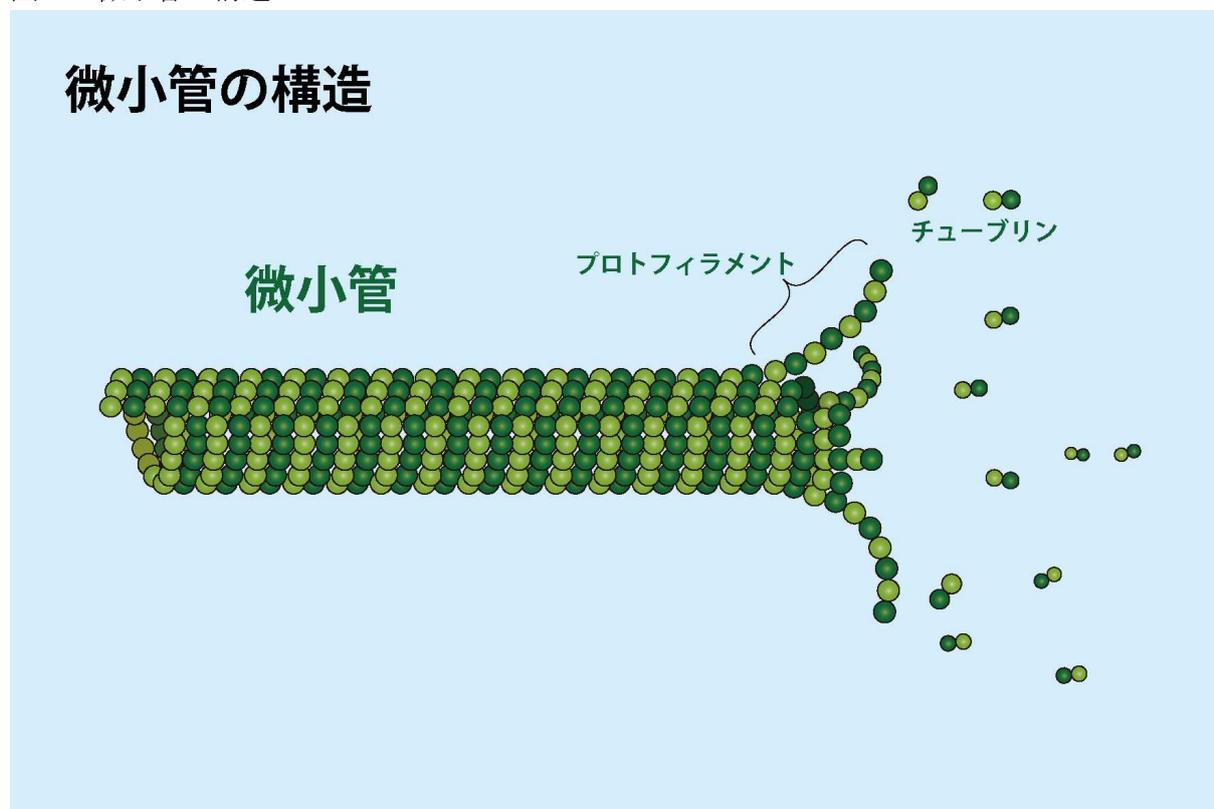


図3 : KIF2 とチューブリンの 1:2 複合体

KIF2- チューブリン複合体の構造

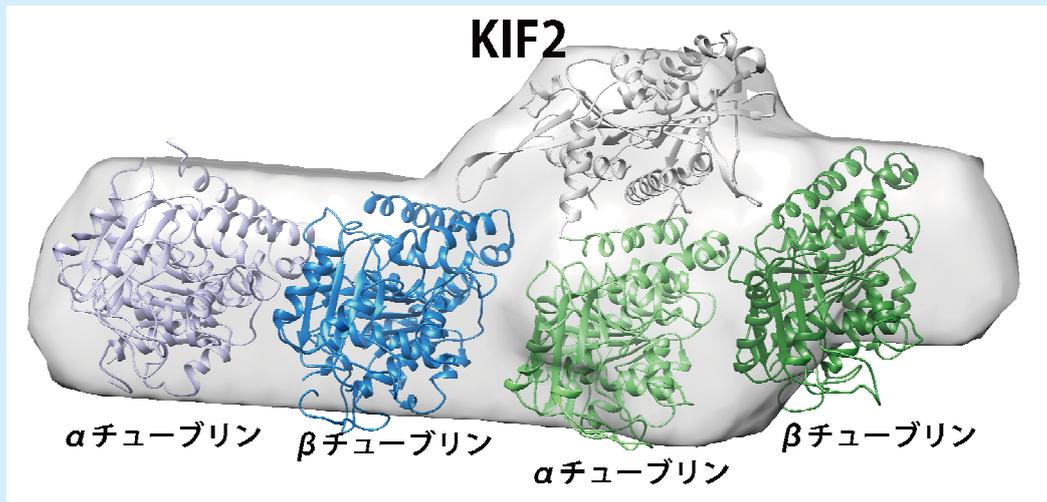


図4：微小管の脱重合の仕組み

