

## 分子モーターたんぱく質 KIF21B による 恐怖記憶の制御機構の解明

### 1. 発表者：

森川 桃（東京大学大学院医学系研究科 分子構造・動態・病態学講座 特任研究員）  
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 細胞構築学分野 講師）  
趙 顯洙（研究当時：東京大学大学院医学系研究科 博士課程）  
廣川 信隆（東京大学大学院医学系研究科 分子構造・動態・病態学講座 特任教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆ 細胞内分子モータータンパク質である KIF21B（注1）が、恐怖の記憶消去といった記憶の書き換えメカニズムを担うことを初めて明らかにした。
- ◆ 記憶の書き換えにはシナプスの長期抑圧（注2）が必須である。その分子機構として KIF21B 分子モーターが ELMO1 複合体（注3）を輸送し、シナプスを制御する Rac1 タンパク質（注4）の活性サイクルを終結させ、神経の伝達効率を低下させるというまったく新しいメカニズムを突き止めた。
- ◆ *Kif21b* 遺伝子が欠損したノックアウトマウスを作成し、これを恐怖記憶の消去に異常を持つヒト疾患のモデルとして確立した。今後このマウスを用いることで、心的外傷後ストレス障害(PTSD)（注5）など、記憶の書き換え障害を原因とする精神疾患の治療法開発が大きく進むことが期待される。

### 3. 発表概要：

恐怖の記憶消去（注6）の異常は、心的外傷後ストレス障害(PTSD)などに重要な役割を演じているが、そのメカニズムはほとんど明らかになっていなかった。東京大学大学院医学系研究科分子構造・動態・病態学講座の廣川信隆特任教授、細胞構築学分野の田中庸介講師、分子構造・動態・病態学講座の森川桃特任研究員らは、KIF21B 分子モーターがシナプスの構造を制御する Rac1 タンパク質の制御分子 ELMO1 複合体をダイナミックに輸送して Rac1 タンパク質の「活性サイクル」を終結させ、シナプス伝達効率の「長期抑圧」を通して恐怖記憶が消去されることを解明した。本研究チームが *Kif21b* 遺伝子を欠損したノックアウトマウスを開発したところ、Rac1 タンパク質の活性化が長く持続し、場所につながる恐怖の記憶がほとんど消去できない PTSD 様の症状を示した。そこで、このノックアウトマウスに ELMO1 複合体の阻害剤 CPYPP を投与してみると、野生型マウスとまったく同じように恐怖記憶を消去できるようになった。この研究により、キネシン分子モーターのかかわるシナプス可塑性の新しい分子機構が解明されたことは、記憶の書き換え障害が関与する PTSD 等の難治性精神疾患の治療に道を開くものである。

#### 4. 発表内容：

キネシンスーパーファミリータンパク質(KIFs)は細胞内の物質輸送を担う分子モーターであり、機能分子の局在や活性を制御することで細胞の生命や機能を維持する重要なタンパク質群である。これまでに多くの KIFs が脳の高次機能や個体の発生に機能を持つことが示されてきた。その中でも神経系に多く発現する「KIF21B」の役割に関してはまだまだあまり研究が行われていなかった。東京大学大学院医学系研究科分子構造・動態・病態学講座の廣川信隆特任教授、細胞構築学分野の田中庸介講師、分子構造・動態・病態学講座の森川桃特任研究員らはこの KIF21B に注目し、遺伝子操作により *Kif21b* 遺伝子をノックアウトしたマウスを作成したところ、恐怖記憶を消去することのできない PTSD 様の症状を持つことを発見した。

恐怖記憶の消去は、これまでに長期増強(LTP)と長期抑圧(LTD)の両方が関与することが提唱されてきたが、電気生理学的・免疫細胞化学な解析により、*Kif21b* ノックアウトマウスの神経細胞(ニューロン)では LTD の発現のみが特異的に欠損しており、さらに LTD の中でも NMDA 型グルタミン酸受容体を介したカスケードに異常が見られることが分かった。LTD の行われる場である神経細胞樹状突起のスパインにおいて、野生型ニューロンでは LTD を誘導する NMDA 刺激依存的にその形態が一旦伸展してから退縮するというような動的なサイクル変化が見られたが、*Kif21b* ノックアウトニューロンではこの動的なサイクルのうち退縮が行われていなかった。さらに退縮に伴う AMPA 型グルタミン酸受容体の細胞内への取り込みが正常に行われておらず、これらによる LTD の欠失が *Kif21b* ノックアウトマウスにおける恐怖記憶の消去異常の実体であることが分かった。

KIF21B の LTD における役割をさらに深く解明するために、研究チームは結合タンパク質として ELMO1 を同定した。ELMO1 は細胞内で Rac1 の GDP/GTP 交換因子(GEF)である Dock180 と複合体を形成し、Rac1 の活性化状態の維持を行っている。野生型ニューロンを LTD を引き起こす NMDA により刺激し、それぞれの時間において Rac1 の活性を測定することで、2 分以内に上昇し、20 分をかけてもとのレベルに低下するという新たな Rac1 活性サイクルの存在をはじめて明らかにした。KIF21B ノックアウトニューロンでは、Rac1 が持続的に活性化し続けてしまうことで障害が生じているということが分かった。実際、野生型の細胞では、KIF21B 分子モーターが ELMO1 複合体らを樹状突起スパインから樹状突起シャフト内へと物理的に移動させることで、Rac1 から ELMO1 複合体を引きはがして Rac1 を不活性化するステップをもたらししていることが分かったが、*Kif21b* ノックアウトニューロンでは KIF21B による ELMO1 複合体の Rac1 からの引きはがしが行われないうちに、Rac1 の活性が持続して高いままであった。つまり、NMDA 刺激による Rac1 の活性化とそれに続く不活性化という「活性サイクル」が LTD の発現のために存在しており、KIF21B が ELMO1 複合体を Rac1 から引

きはがすことで **Rac1** の活性化状態を収束させるという新しい分子メカニズムが明らかになった。この **Rac1** の活性サイクルはスパイン形態などの動的なサイクル変化とも呼応するものであり、このことは **KIF21B** による **Rac1** の不活性化は正常な **LTD** の発現に必須であり、その不活性化ステップの欠損がさまざまな精神疾患において **PTSD** 様の症状をもたらしていることを示唆している。

さらに本研究チームは上記の発見を確かめるため、**ELMO1** 複合体の阻害剤 **CPYPP** によるノックアウトマウスの治療を試みた。まず、培養 **Kif21b** ノックアウトニューロンに **CPYPP** の添加をしてみると、**NMDA** 刺激によるシナプス後部での **AMPA** 受容体の取り込みやスパイン形態のサイクル変化による **LTD** 発現が正常に起こるようになった。さらに、**CPYPP** をマウスの海馬に直接注入することによって、**Kif21b** ノックアウトマウスの **PTSD** 様の持続的な恐怖応答が減弱することも発見した。このことは **KIF21B/ELMO1** 複合体/**Rac1** のカスケードの **NMDA** 受容体を介した **LTD** の発現とそれによる恐怖記憶の消去における重要性を強く支持する (図 1)。さらに、本研究は **PTSD** 様の精神疾患をもたらす **KIF21B** の機能喪失が **ELMO1** 複合体の阻害薬の投与によって実際に補填できることをはじめてマウスを用いて示したものであり、これまで難治疾患であった **PTSD** 等の精神疾患の新たな治療法開発に、大きな進展をもたらすことが期待される。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：Cell Reports

論文タイトル：The molecular motor KIF21B mediates synaptic plasticity and fear extinction by terminating Rac1 activation

著者：Momo Morikawa, Yosuke Tanaka, Hyun-Soo Cho, Masaharu Yoshihara, and Nobutaka Hirokawa

## 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・病態学講座

特任教授 廣川 信隆 (ひろかわ のぶたか)

Tel：03-5841-3326

E-mail：hirokawa@m.u-tokyo.ac.jp

## 7. 用語解説：

(注1) **KIF21B**：

神経系に多く発現するキネシンスーパーファミリーたんぱく質の一種。45種類あるキネシン分子モーターは微小管というレールに沿って積み荷を運び、精神疾患をはじめ糖尿病・発がん・胎児の発生などにさまざまな重要な役割を果たしている。

(注2) 長期抑圧(LTD) :

神経活動に依存して、シナプスにおける神経細胞(ニューロン)間のシナプス伝達物質の伝達効率が長期にわたって低下するシナプス可塑性の一種である。伝達効率が上昇する長期増強(LTP)とともに、記憶や学習といった脳の高次脳機能の細胞レベルでの基盤となる。LTDには、NMDA型グルタミン酸受容体(NMDA受容体)を介するものと代謝型グルタミン酸受容体を介するものが存在するが、どちらもAMPA型グルタミン酸受容体(AMPA受容体)が神経活動依存的にスパイン表面から細胞内へ取り込まれその数が減少するとともに、樹状突起のスパインが退縮することがその分子的な実体であるが、その制御メカニズムはこれまでほとんどわかっていなかった。

(注3) ELMO1複合体

Rac1タンパク質(後述、注4)の活性化状態を維持するGDP/GTP交換因子(GEF)タンパク質群の一つ。今回研究チームは、KIF21Bタンパク質がELMO1複合体をシナプス領域のRac1から引き抜くことで、Rac1の活性化状態のスイッチをオフにする新しい機構を発見した。

(注4) Rac1タンパク質の活性サイクル

Rac1は、細胞の骨組みを制御する低分子量Gタンパク質の一つで、活性型と不活性型を行き来することによって、インスリン分泌や神経の樹状突起スパインの組み換え等、さまざまな生体现象に関与する。今回、研究チームは、恐怖記憶消去をもたらす刺激によって、Rac1が2分以内に活性化し、その後20分をかけてもとの活性レベルに戻る「活性サイクル」が、樹状突起スパインを実際に退縮させるとともにAMPA受容体を取り込み、その伝達効率を下げるメカニズムをはじめて明らかにした。

(注5) 心的外傷後ストレス障害(PTSD) :

強い恐怖を伴う心的外傷体験をきっかけとして、実際の体験から時間が経過しても恐怖応答症状が持続する症状。

(注6) 恐怖の記憶消去

例えば過去に強く恐怖を感じた場所に再び行くと、その場所に行っただけで恐怖がよみがえることがあるが、その場所で何度も安心感を得ていくことによって、恐怖の記憶を克服することができるという現象。

8. 添付資料 :

## NMDA受容体依存的な 長期抑圧(LTD)の分子メカニズム

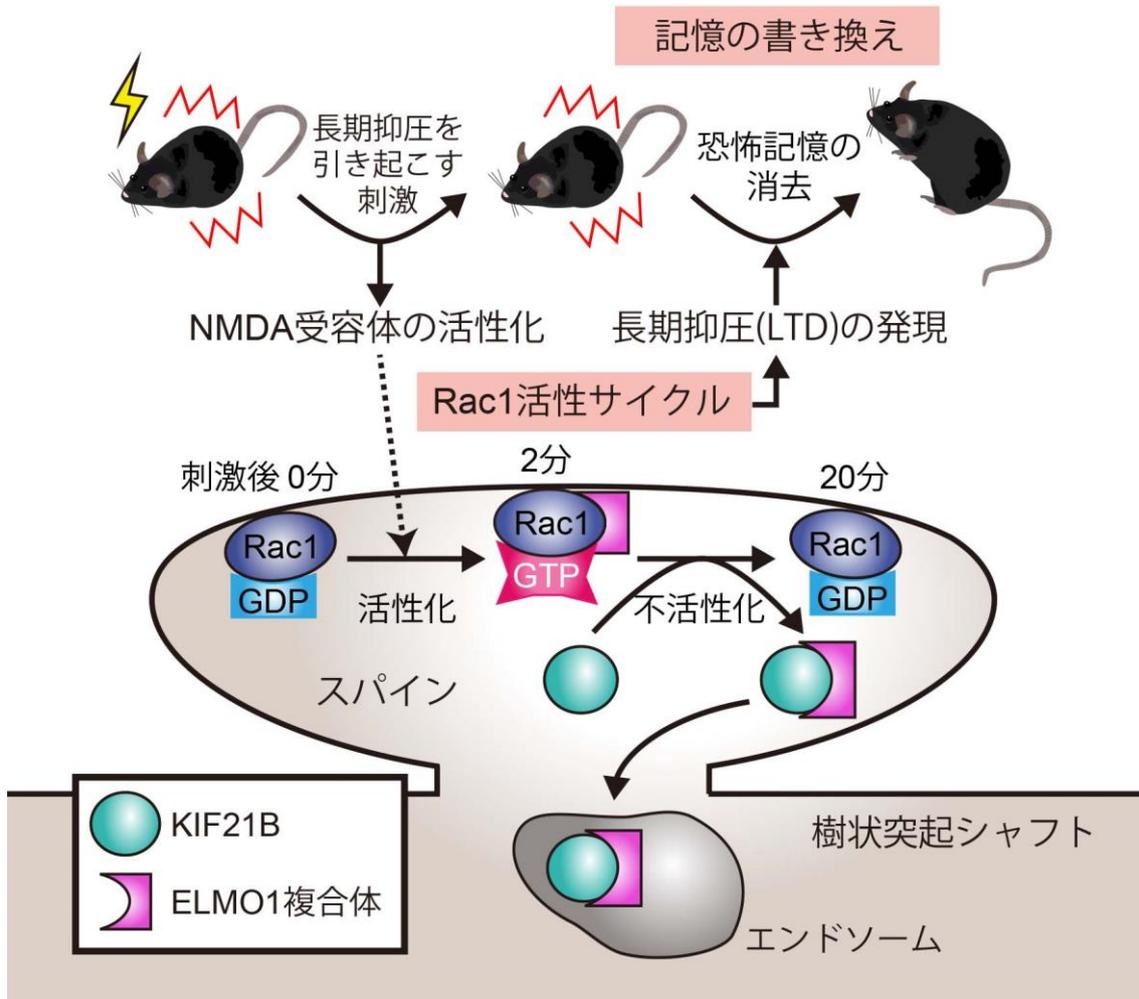


図1. KIF21B による Rac1 の活性サイクルと LTD 発現の分子メカニズム