

記憶の書き換えに重要な キネシン分子モーターKIF17 による新しい樹状突起内輸送制御機構

1. 発表者：

岩田 卓（東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 特任研究員）

森川 桃（研究当時：東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 特任研究員

現：理化学研究所 脳神経科学研究センター 分子精神遺伝研究チーム 訪問研究員／日本学術振興会 特別研究員 SPD）

武井 陽介（研究当時：東京大学大学院医学系研究科 細胞生物・解剖学教室 准教授

現：筑波大学 医学医療系 解剖学・神経科学 教授）

廣川 信隆（東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 分子構造・動態・病態学分野 特任教授）

2. 発表のポイント：

- ◆ キネシン分子モーターKIF17 [注 1] による樹状突起内分子機構を解明し、樹状突起可塑性による新しい記憶の書き換えメカニズムを提唱した。
- ◆ 神経活動依存的な KIF17 の局所タンパク質分解 [注 2]・合成 [注 3] を介した受容体輸送制御により、神経活動が樹状突起内の受容体分布を調節するという新たな分子機構を解明した。
- ◆ 本研究は記憶の書き換え障害が関与する PTSD 等の精神疾患治療に新たな戦略をもたらすものと考えられる。

3. 発表概要：

神経細胞内における記憶の書き換えメカニズムの解明は、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) [注 4] を代表とする記憶障害を伴った精神疾患の治療開発において重要な役割を担っているが、実際に神経細胞がどのように記憶の書き換えや恐怖記憶の消去 [注 5] を行っているかについては現在十分には理解されていない。今回、東京大学大学院医学系研究科分子細胞生物学専攻の廣川信隆特任教授、岩田卓特任研究員、森川桃特任研究員（研究当時、現・理化学研究所）、武井陽介准教授（研究当時、現・筑波大教授）らの研究チームは、キネシン分子モーターKIF17 による受容体輸送が神経活動を契機として KIF17 の分解により一時的に廃止され、その後すぐに樹状突起内において再開されるということを発見した。この分子機構は必要物資を細胞体から遠位の神経突起内へと輸送するという従来の分子モーターの役割とは異なり、神経活動を契機として突起内の受容体の位置を分子モーターが制御すると考えられ、樹状突起内に輸送の起点と終点が存在する新しいメカニズムである。本研究チームがこの KIF17 による分子機構が正常に働かないマウスを開発したところ、恐怖記憶がほとんど消去できない PTSD 様の症状を示した。分子モーターによる受容体位置制御を基盤とした 1 つの樹状突起での記憶の書き換えメカニズムが本研究により解明されたことは、記憶の書き換え

障害が関与する PTSD 等の精神疾患治療に新たな戦略をもたらすものである。

4. 発表内容：

キネシンスーパーファミリータンパク質（KIFs）は細胞内物質輸送を担う分子モーターであり、受容体等の機能分子の局在や活性を制御することで脳の高次機能の基盤となり、細胞の生死や機能を維持する上でも重要なタンパク質群である。KIF17 は NMDA 型グルタミン酸受容体を神経細胞の樹状突起内で輸送する分子モーターであり、東京大学大学院医学系研究科分子細胞生物学専攻の廣川信隆特任教授のこれまでの研究から主に記憶の獲得・想起などの神経可塑性において重要な役割を担っていることが分かっている。しかし、記憶の書き換えの基盤となる細胞内分子機構にどのように関わっているかについてはこれまで十分に理解されていなかった。今回、廣川信隆特任教授、岩田卓特任研究員、森川桃特任研究員（研究当時）、武井陽介准教授（研究当時）らの研究チームは KIF17 による樹状突起内分子機構を解明し、樹状突起可塑性による新しい記憶の書き換えメカニズムを提唱した。

まず本研究チームは、海馬由来培養神経細胞の活性を薬理的に誘発した後の KIF17 挙動の詳細な解析により、KIF17 が神経活動依存的に急速に分解されていることを発見した。神経活動依存的なタンパク質分解には、プロテアソームが標的のポリユビキチン化タンパク質を認識して分解するユビキチン-プロテアソームシステム（UPS）が関与しており、シナプス内でのタンパク質組成を調節していることが知られている。KIF17 分解に関する詳細な解析を通して、UPS により KIF17 が神経活動依存的に分解されていることが判明した。また、本研究チームによる KIF17 のセミ超高解像レーザー顕微鏡を使ったライブイメージングによる解析は樹状突起に沿った輸送を行っている最中の KIF17 が分解されていることを示したため、KIF17 のタンパク質分解に伴って樹状突起内での微小管を基盤とした KIF17 による分子モーター輸送が一時的に廃止されることが分かった。

一方、神経活動依存的な分解を受けた後の KIF17 の挙動を再び追跡したところ、KIF17 は分解の後 30 分以内にその発現量を上昇させ元の発現量に戻ることが分かった。さらなる解析を進めるため、本研究チームはタンパク質発現量上昇に重要な mRNA の翻訳に着目した。全ての細胞内では核内の遺伝子から mRNA が転写され、タンパク質は mRNA から翻訳されることで生成され発現量を上昇させる。本研究チームによる薬理的・生化学的解析及び mRNA の局在イメージングは、KIF17 が転写を介さずに翻訳されることでその発現量を上昇させ、むしろ Kif17 mRNA の細胞内総量は樹状突起内で特異的に減少していることを示した。

上記の実験結果から、刺激依存的な KIF17 分解後の発現量上昇は樹状突起内での Kif17 mRNA の翻訳によって起きていることが推測される。タンパク質合成が必須である様々な可塑性を維持するためには局所的な合成が必要となる場合があり、神経刺激は 3'側非翻訳領域（3'UTR）[注 6] を介したメカニズムによって神経突起に局在する mRNA の翻訳を制御する様々なシグナル伝達経路を活性化する。そこで KIF17 の 3'UTR を蛍光タンパク質に結合させたものを海馬初代培養細胞に導入し、薬理的に神経活動を誘発させたところ樹状突起内での局所的なタンパク質合成が観察された。さらに本研究チームによる詳細な薬理的及び分子遺伝学的解析を通して、KIF17 3'UTR によって駆動される局所的な KIF17 の合成は翻訳

抑制因子である PAIP2A というタンパク質の神経活動依存的なタンパク質分解によって起動していることが分かった。樹状突起内で局所合成された KIF17 はセミ超高解像レーザー顕微鏡を使ったライブイメージングによる解析を行ったところ、樹状突起に沿って、NMDA 型グルタミン酸受容体を輸送する様子が観察された。したがって、分解により一時的に廃止された KIF17 輸送は神経活動依存的な KIF17 の局所合成に伴って合成された場所を起点として再開されるということが判明した。

最後に今回の研究によって KIF17 局所翻訳に必須であることが分かった *Kif17* 3'UTR をマウスの海馬内の神経細胞から欠失させると、恐怖記憶の消去に重大な障害がもたらされた。また、ウイルスを介した神経細胞への *Kif17* 3'UTR の導入によって恐怖記憶の消去における障害は回復し、正常な記憶消去を観察することができた。

これらの結果から、分子モーター KIF17 は神経活動依存的なタンパク質分解・合成による発現量制御に伴って KIF17 による樹状突起内での受容体輸送も神経活動によって調節されているということが示唆され、この局所的な KIF17 輸送制御は認知や記憶の改変などの高次脳機能において重要な役割を担っているということが分かった。本研究は、キネシンの局所的な分解・合成による樹状突起内受容体輸送の制御を介して、神経活動が樹状突起内の受容体分布を調節するという新たな分子機構（図 1）を提示するものであり、単一の樹状突起を記憶のユニットとして考える樹状突起可塑性の理解に役立つと考えられ、記憶の書き換え障害が関与する PTSD 等の精神疾患治療に新たな戦略をもたらすものである。

5. 発表雑誌：

雑誌名； *Science Advances*

論文タイトル：An activity-dependent local transport regulation via degradation and synthesis of KIF17 underlying cognitive flexibility

著者：Suguru Iwata, Momo Morikawa, Yosuke Takei, and Nobutaka Hirokawa*（*責任著者）

DOI 番号：10.1126/sciadv.abc8355

アブストラクト URL：<https://advances.sciencemag.org/content/6/51/eabc8355>

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 分子構造・動態・病態学分野

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] キネシン分子モーター KIF17：

神経系に多く発現するキネシンスーパーファミリータンパク質の一種。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、その障害は精神疾患をはじめ糖尿病・発がん・胎児の発生異常などに関連しており、KIF17 は記憶の獲得・想起などの神経

可塑性において重要な役割を果たしていることが報告されている。

〔注 2〕 局所タンパク質分解：

神経細胞内での後シナプス内でのタンパク質組成は局所的なタンパク質の分解によって制御されている。タンパク質分解メカニズムには様々な分子機構が存在するが、プロテアソームがポリユビキチン化された標的タンパク質を認識して分解するユビキチン-プロテアソームシステム（UPS）がよく知られている。タンパク質の分解は後シナプス内からタンパク質を除去するだけでなく、様々なシグナル伝達カスケードにも影響を及ぼし、シナプスのリモデリングをも制御している。

〔注 3〕 局所タンパク質合成：

細胞内でのタンパク質合成は遺伝子から mRNA へと転写される核のそばで行われるのが一般的であるが、神経細胞は高度に分化した長い突起構造を有しており、細胞体や核から遠く離れた突起内においてタンパク質の合成を行う場合がある。局所で合成されるタンパク質の mRNA には遠位部への輸送と翻訳の抑制を受けるためのコードとして非翻訳領域（UTR）が含まれ、UTR はタンパク質合成が行われる場所やタイミングを司っているとされている。

〔注 4〕 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し、恐怖記憶やトラウマが薄れない症状を伴う疾患。

〔注 5〕 恐怖記憶の消去：

過去に強く恐怖を感じた場所に再び行くと、恐怖記憶が想起されるが、その場所で恐怖を感じる刺激が存在しないことを何度も経験して安心感を得ていくことによって、記憶の書き換えが起こり恐怖を克服することができるという現象。

〔注 6〕 3'側非翻訳領域（3'UTR）：

成熟 mRNA のコーディング領域の下流 3'側に存在するタンパク質に翻訳されない領域。遺伝子が mRNA に転写される際にはこの領域が含まれ、細胞内での mRNA の局在や安定化に寄与する領域として知られている。

8. 添付資料：

キネシン分子モーター KIF17 による新しい樹状突起内輸送制御機構

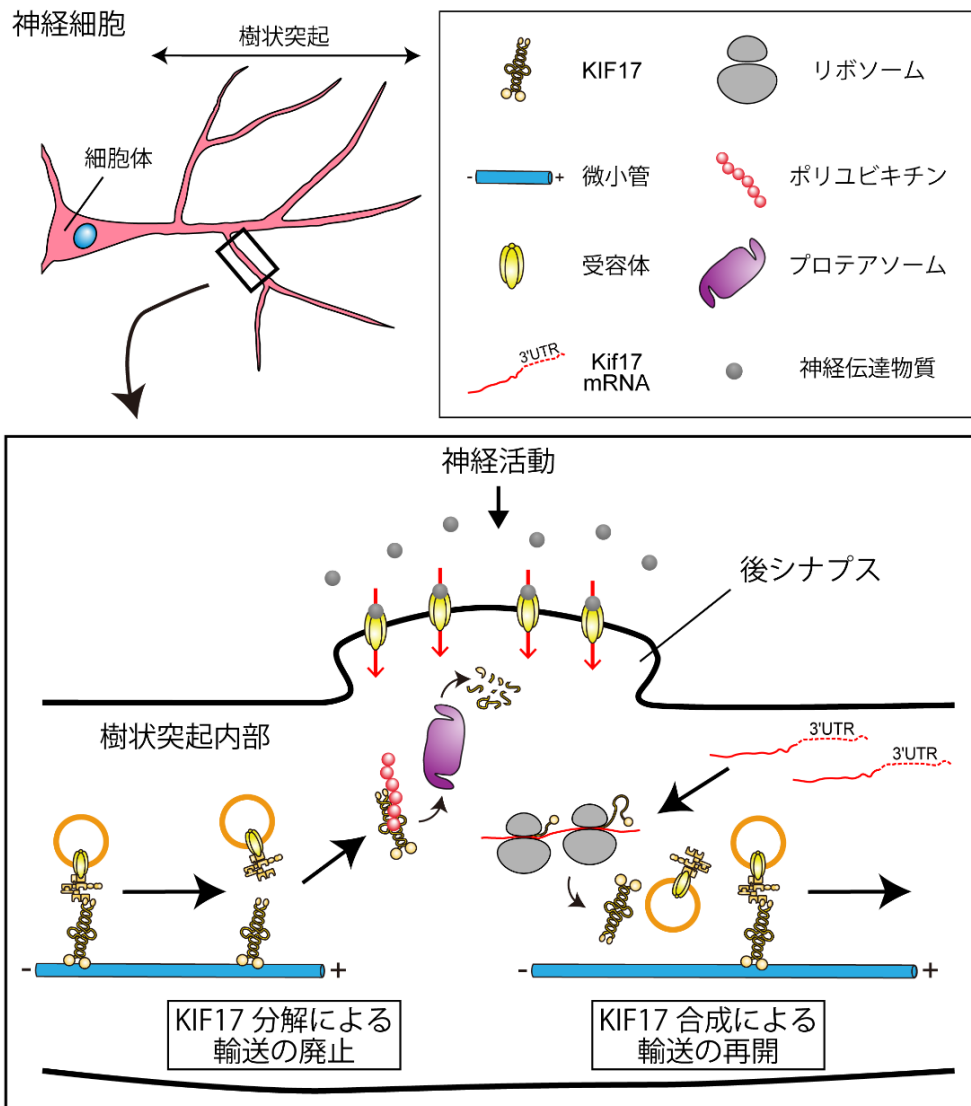


図1. キネシン分子モーターKIF17 による樹状突起内輸送制御機構