

## 【特別推進研究】

## 生物系



### 研究課題名 キネシンモーター分子群の機能と制御の統合生物学的研究

東京大学・大学院医学系研究科・特任教授

ひろかわ のぶたか  
廣川 信隆

研究分野：生物学

キーワード：キネシンモーター分子群、細胞内物質輸送、微小管、統合生物学

#### 【研究の背景・目的】

私達の体を構成する神経細胞を始め全ての細胞は、細胞の働きに必須な機能蛋白分子を合成後、多種類の膜小器官、蛋白複合体、さらには mRNA 蛋白複合体として細胞内の目的地へ適正な速度で輸送する。この輸送は、細胞の機能、形作り、そして生存の為に必須である。私達はその主役である微小管をレールとする Kinesin superfamily 分子群 (KIFs) を発見し、哺乳類の全遺伝子 45 個を同定した。分子細胞生物学、分子遺伝学、を駆使して、KIFs が、多様な機能分子を輸送し分けるだけでなく、脳の高次機能、神経回路網形成、体の左右非対称性の決定、腸管神経系の発生、腫瘍の抑制など驚くべき重要な生命現象を司っている事を解明した。この様にモーター分子群 KIFs は、細胞機能の根幹を担っていると同時に様々な基本的生命現象を司っている。私達は、今まで KIFs 遺伝子群の発見、機能の解析、個体レベルの機能解析、作動原理の解析などすべての課題について常に世界をリードする研究を行ってきた。しかしながらまだ機能が解明されていない多くの KIFs が存在し、KIFs の制御機構、KIFs の個体レベルでの機能、KIFs の情報分子等としての新たな機能、微小管との相関による KIFs の作動・方向性輸送機構を含む多くの解明すべき課題が存在する。本研究は、下記にあげる未知の課題について世界に先駆けて研究を一層大きく発展させる事を目的とする。

1) KIFs の細胞内物質輸送における機能とその制御機構を神経細胞を主なモデル系として解明。

A) 未知の KIFs の機能の解明、B) KIFs のカーゴ認識・結合機構の構造生物学的解明、C) KIFs の機能のリン酸化による制御機構の解明、D) 神経系で発現する KIFs の脳・神経活動依存性の機能制御の機構の解明

2) 細胞内での KIFs の高空間・時間分解能での分子動態の可視化と KIFs と微小管との相互作用による輸送の方向性及び作動制御の機構の解明

3) KIFs の個体レベルでの機能の解明

4) KIFs の情報伝達因子等としての新しい機能の解明

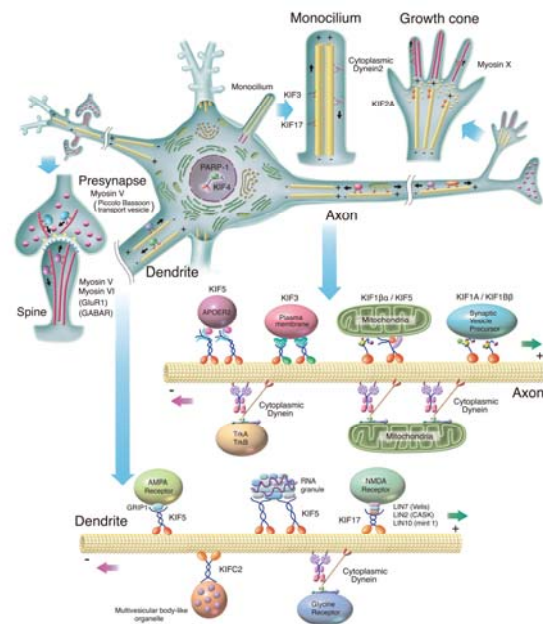
#### 【研究の方法】

分子細胞生物学、分子イメージング、マウスの分子遺伝学、X線結晶解析学、クライオ電子顕微鏡法、電気生理学などの多彩な手法を駆使する。

#### 【期待される成果と意義】

この研究によりモーター分子群 KIFs が担う、細胞内物質輸送とその制御機構という全ての細胞に共通な細胞機能の根幹が解明されると同時に脳、

発生、等を中心に様々な基本的生命現象の仕組みが解明される。さらにマウスの分子遺伝学により脳神経疾患をはじめ代謝疾患を含む疾患の病態が解明される。このようにしてこの研究は、広く分子細胞生物学、神経科学、発生生物学、生物物理学に留まらず、疾患の病態解明の臨床医学を含む広範な学問分野に非常に大きな学術的意義を有する。



#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Zhou R., S. Niwa, N. Homma, Y. Takei, and N. Hirokawa. KIF26A is an unconventional kinesin and regulates GDNF-Ret signaling in enteric neuronal development. *Cell* 139 (4): 802-813, 2009.
2. Hirokawa, N., S. Niwa and Y. Tanaka. Molecular motors in neurons: Transport mechanisms and roles in brain function, development and disease. *Neuron* 18: 610-638, 2010.

#### 【研究期間と研究経費】

平成23年度-27年度

500,000千円

#### 【ホームページ等】

<http://cb.m.u-tokyo.ac.jp>