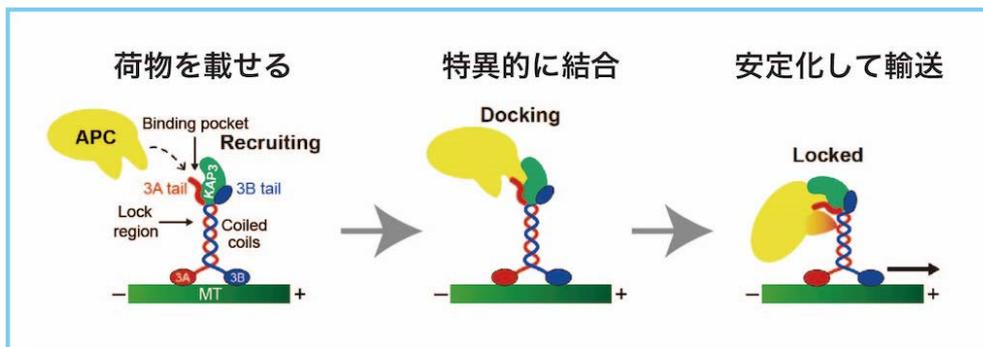


細胞内の運び屋が荷物を安定化して運ぶ仕組みを解明 ——モーター分子キネシンが荷物を認識・安定化して輸送する 分子機構を解明——

発表のポイント

- ◆細胞内物質輸送においてモーター分子 KIF3/KAP3 が荷物を認識して安定化する分子機構を明らかにしました。
- ◆KIF3/KAP3 複合体が荷物を認識する際に、荷物を乗せていない伸びた状態と、荷物を認識した状態、荷物を強く結合した状態、さらにその中間的遷移段階の構造変化をすることを世界で初めて明らかにしました。
- ◆今回の成果によって細胞内輸送の荷物認識機構が明らかとなり、関連が指摘される疾患の発症機構の理解基盤となることが期待されます。



細胞内でモーター分子キネシンが自分の荷物を認識・安定化して確実に輸送するしくみ

発表概要

東京大学名誉教授、特任教授（研究当時）、順天堂大学特任教授廣川信隆博士、東京大学大学院医学系研究科蔭緒光大学院生（研究当時）、小川覚之助教（研究当時）を中心とする共同研究グループは、細胞内物質輸送に関わるモーター分子 KIF3A/KIF3B/KAP3（注1）複合体と荷物 APC タンパク質の複合体の溶液中構造を解析し、複合体の分子状態として、荷物を乗せていない伸びた状態と、荷物を認識した状態、荷物を強く結合した状態、さらにその中間的遷移段階を観察しました。複数の解析法を統合し、溶液中での構造変化と結合部位を詳細に解析し、細胞内輸送において荷物を認識して安定的に目的地まで運ぶ機構を明らかにしました。この研究によって細胞内輸送における荷物の認識機構が明らかとなり、細胞内輸送機構の障害との関わりが指摘される様々な疾患の発症機構の解明や治療法確立への基盤となると考えられます。

発表内容

〈研究の背景〉

私たちの体を構成する細胞には極性があり、特に脳神経系の神経細胞は核などがある細胞体から、ときに1mにもなる長い突起を出して働きます。細胞の働きに必要な物質群は細胞内小器官やタンパク質複合体などとして微小管というレールに沿って細胞内を輸送されています。私たちの社会における物流システムと似ていますが、細胞内の物質輸送において様々な荷物を輸

送している運び屋が、キネシスーパーファミリータンパク質 (KIFs) というモータータンパク質群です。この運び屋タンパク質には多くの種類があり様々な荷物を分担して輸送しています。しかしこれまでこの運び屋タンパク質がその荷物をどのように認識しているのか、そしてどのように長い移動中に安定して荷物を保持しているのかについては謎に包まれていました。

〈研究の内容〉

今回、本研究グループは、KIF3A/KIF3B という運び屋タンパク質の複合体と荷物を載せる (アダプター) KAP3 タンパク質、さらにその荷物である APC タンパク質の複合体を試験管内で作り、様々な分子解析技術を融合して用いることによって、荷物を認識している状態と認識していない状態の分子構造の変化を溶液中で観察しました。

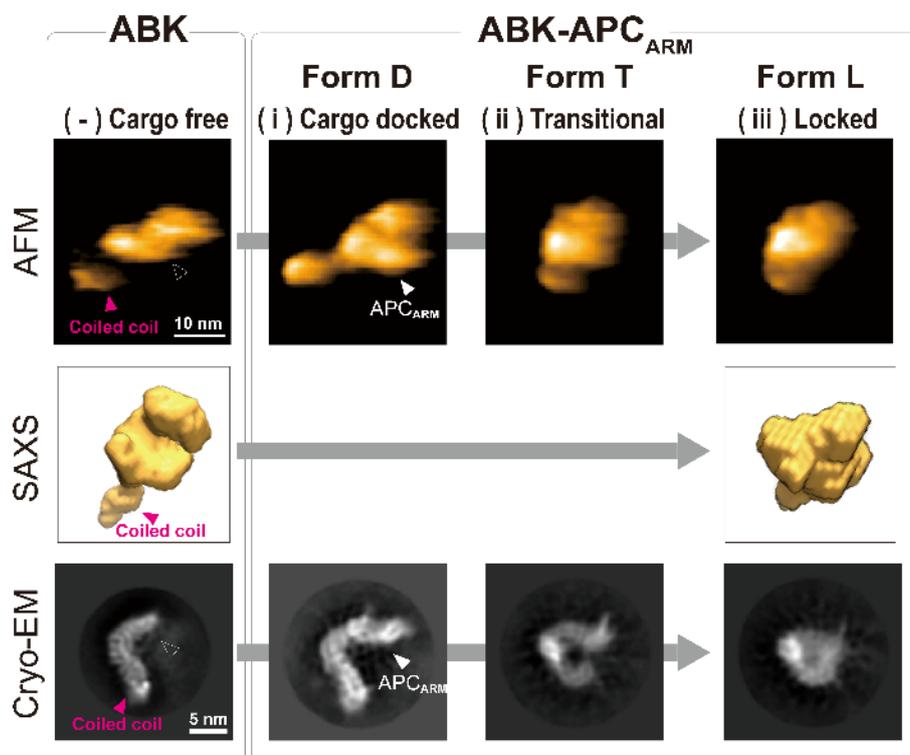


図 1 : モーター分子 KIF3/KAP3 複合体が荷物 APC と結合していない状態 (図左 ABK) と結合している状態 (図右 ABK-APC) の溶液中の構造。

荷物を結合していない時は KIF3/KAP3 複合体は伸びた構造をしている (上図 ABK)。荷物を結合している状態には段階があり (上図 ABK-APC)、荷物を乗せた (ドッキング) 状態 (Form D) と荷物を強くロックした状態 (Form L)、そしてその中間的遷移段階 (Form T) の構造変化が観察された。構造は高速原子間力顕微鏡 (AFM)、X 線小角散乱 (SAXS)、クライオ電子顕微鏡 (Cryo-EM) によって得た溶液構造を示す。

その結果、モーター分子 KIF3/KAP3 複合体は、荷物を結合していない時は伸びた構造 (図 1 ABK) をしていましたが、荷物を結合している時には複数の段階があり (図 1、ABK-APC)、荷物を載せた (ドッキング) 状態 (Form D) と荷物を強くロックした状態 (Form L)、そしてその中間的遷移段階 (Form T) の構造変化が観察されました。これらの変化は高速原子間力顕微鏡 (AFM)、X 線小角散乱 (SAXS)、クライオ電子顕微鏡 (Cryo-EM) などによって溶液状態の構造が解析されました。さらに荷物を結合する際の結合部位も質量分析によって詳細に解析し、アダプター

の KAP3 タンパク質だけでなく KIF3 タンパク質の複数の領域が荷物の結合に関与していることが分かりました。

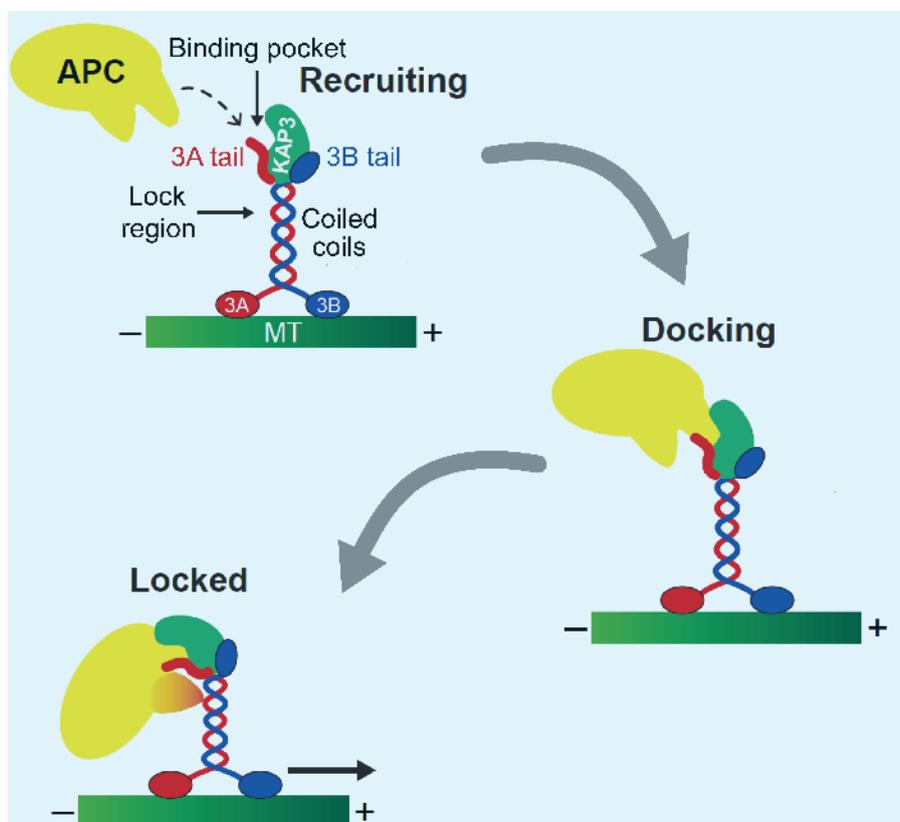


図 2：モーター分子 KIF3/KAP3 複合体が荷物 APC を輸送するモデル。

荷物と結合していない状態の KIF3/KAP3 複合体 (KIF3A/KIF3B/KAP) と荷物 APC が接近する。荷物を結合していない時は KIF3/KAP3 複合体は伸びた構造をしている (図上段)。特異的な構造により荷物 APC を認識し、ドッキングする (図中段)。さらに複数の部位の結合により荷物を強くロックし、目的地まで安定した輸送を行う (図下段)。

〈今後の展望〉

この研究によって細胞内輸送における荷物の認識機構が明らかとなり、細胞内輸送機構の障害との関わりが指摘される様々な疾患の発症機構の解明や治療法確立の基盤となると考えられます。本研究成果は、2023 年 8 月 14 日 (米国東部標準時) に科学誌「*EMBO Reports*」に掲載されました。

本研究は東京大学大学院医学系研究科分子細胞生物学専攻及び順天堂大学健康総合科学先端研究機構の廣川研究室を中心として、高エネルギー加速器研究機構 (KEK) 物質構造科学研究所 (IMSS)、名古屋大学理学研究科、自然科学研究機構 (NINS) 生命創生探究センター (ExCELLS)、理化学研究所環境資源科学研究センター、獨協医科大学、奈良先端科学技術大学院大学、群馬大学との共同研究によって実施されました。KEK-IMSS では、SAXS 実験が放射光実験施設 Photon Factory のビームライン BL-15A2 にて、Cryo-EM 実験が構造生物学研究センター (SBRC) の Talos Arctica にて実施されました。NINS-ExCELLS では、AFM 実験 (課題 No 20-328, 21-322 小川) が実施されました。

<関連情報>

廣川研究室ホームページ <http://cb.m.u-tokyo.ac.jp/>

高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所 <https://www2.kek.jp/imss/>

自然科学研究機構生命創生探究センター <https://www.excells.orion.ac.jp/>

理化学研究所環境資源科学研究センター <https://www.csr.s.riken.jp/jp/>

発表者

東京大学大学院医学系研究科分子細胞生物学専攻

蔣 緒光（研究当時：博士課程）

小川 覚之（研究当時：助教）〈現：獨協医科大学先端医科学研究センター 講師〉

廣川 信隆（研究当時：特任教授）

〈現：東京大学名誉教授 / 順天堂大学健康総合科学先端研究機構特任教授〉

論文情報

〈雑誌〉EMBO Reports（オンライン版：8月14日）

〈題名〉The two-step cargo recognition mechanism of heterotrimeric kinesin

〈著者〉X. Jiang, T. Ogawa, K. Yonezawa, N. Shimizu, S. Ichinose, T. Uchihashi, W. Nagaike, T. Moriya, N. Adachi, M. Kawasaki, N. Dohmae, T. Senda, N. Hirokawa*

〈DOI〉10.15252/embr.202356864

〈URL〉<https://doi.org/10.15252/embr.202356864>

研究助成

本研究は、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先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）（JP20am0101071、支援番号：1133）、科研費JP16H06372（廣川）、JEOL Ltd（廣川）、JP20H05499（小川）、JP20K07222（小川）、JP19K06516（KEK-IMSS-PF 清水）、東京医学会研究助成（小川）の支援を受けました。

用語解説

（注1）分子モーターKIF3

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。遺伝子レベルで45種類あるキネシンスーパーファミリータンパク質は、細胞内でさまざまな物質と結合し、動くことで、細胞のさまざまな場所に必要な物質を運ぶ。記憶・学習などの脳の高次機能、体の左右軸の決定、腫瘍形成の抑制などの生命現象に関与する。KIF3にはKIF3A, KIF3B, KIF3Cがあり、荷物と結合するアダプタータンパク質KAP3と共に複合体を形成することが知られている。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院医学系研究科/順天堂大学健康総合科学先端研究機構

廣川 信隆（ひろかわ のぶたか）

Tel: 03-5841-3326

E-mail: hirokawa@m.u-tokyo.ac.jp/ nhirokawa@juntendo.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

東京大学医学部・医学系研究科総務チーム

Tel : 03-5841-3304

E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課

Tel : 03-5802-1006

E-mail : pr@juntendo.ac.jp