

令和元年 8 月 29 日

報道機関 各位

東北大学学際科学フロンティア研究所

## 運動神経疾患の新たな原因を発見 細胞内のトラックの暴走が疾患を引き起こす

### 【発表のポイント】

- ・細胞内のトラック KIF1A の遺伝子変異は運動神経疾患の原因となる
- 1 分子を解析できる特別な顕微鏡を用いて病気型 KIF1A を観察
- ・その結果、運動神経疾患では KIF1A のブレーキが壊れていることを発見
- ・今回の手法は他の神経疾患の解析にも応用可能

### 【概要】

東北大学学際科学フロンティア研究所の丹羽伸介准教授らのグループは、神経細胞内でトラックの役割を果たす KIF1A モーターと呼ばれる分子の運動を、1 分子レベルで観察できる特別な顕微鏡で観察しました。その結果、KIF1A モーターのブレーキが壊れて神経細胞内を暴走することが遺伝性痙性対麻痺と呼ばれる運動神経疾患の原因であることを突き止めました。KIF1A モーターの働きを抑えるような薬を作れば、運動神経疾患の新たな治療薬になる可能性があります。KIF1A モーターのような細胞内のトラックの異常は筋萎縮性側索硬化症(ALS)やアルツハイマー病などとも関係していると言われていたため、今回の 1 分子を解析する方法は他の神経疾患の研究にも応用できると考えられます。

本研究成果をまとめた論文は、2019 年 8 月 27 日に学術誌『米国科学アカデミー紀要 (PNAS)』に掲載されました。

## 【詳細な説明】

神経細胞は非常に大きい細胞です。そのため、神経細胞のかたちは軸索輸送と呼ばれる神経細胞内の輸送網によって支えられています。軸索輸送においてトラックの役割を果たす分子が **KIF1A** と呼ばれるモータータンパク質です(図 1)。これまでに行われてきた研究では **KIF1A** モーターの機能が低下することが、神経細胞の機能に異常を引き起こして、運動神経疾患や、アルツハイマー病などの原因になると言われてきました。

今回、学際科学フロンティア研究所丹羽伸介准教授らのグループは カリフォルニア大学デイビス校の千葉杏子研究員、リチャード・マッキニー助教授らと共同で **KIF1A** モーターが運動する様子を 1 分子レベルで観察できる特別な顕微鏡で観察しました。健常人の **KIF1A** モーターはブレーキを備えているため、動きが規則正しく制御されていました(図2上段)。一方で遺伝性痙性対麻痺と呼ばれる運動神経疾患の患者の神経細胞では **KIF1A** モーターのブレーキが壊れていて暴走状態になっており、**KIF1A** モーターは常に活発に輸送を行うことがわかりました(図2下段)。

これまでは **KIF1A** モーターのような神経細胞内のトラックの機能の低下が神経疾患の原因であると考えられてきました。この研究は逆に神経細胞内のトラックが暴走することが神経疾患の原因になることをはじめて明らかにしました。

運動神経の働きの低下は遺伝的な異常を持たない健康な人の老化でも見られる症状です。老化した人の神経細胞でもまた **KIF1A** モーターが暴走状態になっている可能性があります。暴走状態の **KIF1A** モーターの働きを抑えるような薬剤は運動神経の働きを正常に保つための新たな標的になる可能性があります。

**KIF1A** のような軸索輸送のトラックの異常はアルツハイマー病や **ALS** などといった他の神経疾患でも関与が疑われています。この研究で用いた分子モータータンパク質を 1 分子レベルで観察する手法は他の神経疾患の解析にも用いることができると考えられます。

本研究成果をまとめた論文は、2019 年 8 月 27 日に学術誌『米国科学アカデミー紀要 (PNAS)』に掲載されました。

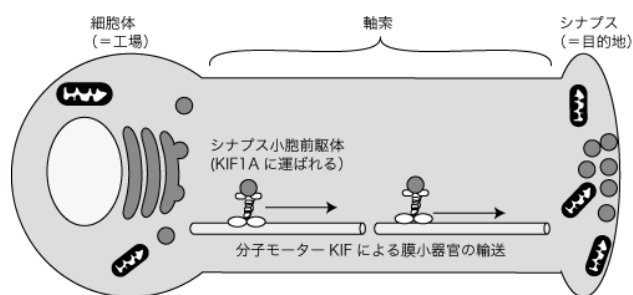


図1 神経細胞の中は我々の社会と同じような輸送網が発達している。この輸送網は軸索輸送と呼ばれる。

健康人  
トラックは交通ルールを守って規則正しく走っている



遺伝性痙性対麻痺の患者さん  
トラックのブレーキが故障して暴走状態



図2 遺伝性痙性対麻痺の患者さんではトラック(=KIF1A)のブレーキが故障して暴走状態になっている。

### 【論文情報】

タイトル: Disease-associated mutations hyperactivate KIF1A motility and anterograde axonal transport of synaptic vesicle precursors

著者名: Kyoko Chiba, Hironori Takahashi, Min Chen, Hiroyuki Obinata, Shogo Arai, Koichi Hashimoto, Toshiyuki Oda, Richard J. McKenney, Shinsuke Niwa

掲載誌: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (米国科学アカデミー紀要)

DOI: 10.1073/pnas.1905690116

#### 【問い合わせ先】

「研究に関して」

東北大学 学際科学フロンティア研究所

准教授 丹羽伸介

電話 022-795-4734 E-mail shinsuke.niwa.c8@tohoku.ac.jp

「報道に関して」

東北大学 学際科学フロンティア研究所

URA 鈴木一行

電話 022-795-4353 E-mail suzukik@fris.tohoku.ac.jp