

(様式 1-2)

提出日：2020 年 4 月 17 日

2019 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	核輸送因子 KPNA1 の新規機能解析による精神・発達障害発症メカニズムの解明	
研究代表者	氏名	山田 雅己
	所属機関名・部局名	福井大学・学術研究院医学系部門・分子生体情報学分野
	職名	教授
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題
	<input type="radio"/>	客員フェロー
蛋白研受入担当教員名	疋田 貴俊	
<p>【目的】 KPNA1は、代表的な核移行因子のひとつであり、神経細胞内に於いても様々な情報を核内に伝達することで、記憶、学習、情動などの高次脳機能を制御している。近年、KPNA1の異常が、統合失調症、うつ等の複数の神経・精神障害の発症に深く関与していることが報告されている。これまでに、私たちは、<i>KPNA1</i>遺伝子破壊マウス由来の脳における遺伝子発現変動を網羅的解析し、軸索輸送を制御する細胞質ダイニン（以下、ダイニン）構成因子などの特徴ある遺伝子群に薬物ストレスに対する脆弱性を見出した。KPNAは、遺伝子破壊実験などから遺伝子発現制御など多機能分子としての側面も明らかになり、その機能的多様性やサブタイプによって異なる分子動態の解明が待たれている。本研究の目的は、KPNA1による軸索輸送制御機構とその機能的役割を解明し、その機能不全によって生じる神経・精神障害の発症機構を分子レベルで解明することである。</p> <p>【方法】 生後2-5日目の幼若マウス(C57BL/6J)から採取した後根神経節細胞内（以下、DRG）に、EGFPあるいはmCherry との蛍光融合タンパク質としてKPNA1, KPNA1B1, ダイニン中鎖(DIC1), 神経特異的クラスIIIβ-チューブリン（以下、Tubb3）を電気穿孔法にて強制発現させた。約24-36時間後、神経細胞内における各因子の分子挙動を共焦点レーザー顕微鏡にてライブ観察し、光褪色後蛍光回復および二重蛍光タイムラプスにより、輸送活性、輸送特性、方向性、分子動態を詳細に解析した。</p> <p>【結果&考察】 蛍光分子イメージングの結果より、KPNA1は、神経細胞の軸索領域に於いて、微小管上を順行性および逆行性の双方向に輸送されていること、さらに、その輸送方向に関わらず、ダイニンと挙動を共にしていることを新たに見出した。さらに、KPNA1は、核輸送複合体を形成するKPNA1B1のみならず、ダイニンと輸送複合体を形成するTubb3とも、微小管上での順行性輸送において挙動を共にしていた。これまでに私たちは、同様の蛍光分子イメージングにより、ダイニンが微小管上を順行性にも輸送されていること見出し、ダイニンを含む順行性輸送複合体の同定に初めて成功している。また、ダイニンの順行性輸送複合体形成には、いくつかの神経・精神障害の責任遺伝子が重要な役割を果たしていた。</p> <p>今後は、細胞内輸送および神経遊走活性を指標に、KPNA1/ダイニン順行性輸送の神経細胞内における新たな機能的役割を明らかにすることで、その攪乱・破綻により誘発される神経・精神障害に共通する分子基盤を解明したい。</p>		

