

(様式 1-2)

提出日：2021 年 4 月 15 日

2020 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	核移行因子 KPNA1 による軸索輸送制御メカニズムとその生理的意義の解明.	
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>KPNA1 (別名: importin <math>\alpha 5</math>) は、代表的な核輸送因子であり、細胞質から核内へと基質を輸送することで、外部からの多種多様なシグナルを核内へと伝える。近年、複数の精神・発達障害と核輸送因子との関連が相次いで報告されている。しかしながら、これら輸送因子の当該疾患発症に至る分子メカニズムとの関わりは、全く明らかにされていない。貴研究所の疋田らによる <i>KPNA1</i> 遺伝子欠損マウスの行動解析の結果、新規物体認知機能の低下、社会孤立ストレス負荷条件下での感覚運動統合の障害、うつ傾向、PCP (フェンシクリジン) に対する感受性の増大等がみられた (PCP は、NMDA 型グルタミン酸受容体遮断薬の一つであり、統合失調症と区別し難い陽性・陰性症状および認知機能障害がみられる)。一方で、精神・発達障害の発症に神経細胞移動障害が起因するとの報告も数多くされている。これまでに私たちは、KPNA1 が微小管上を細胞質ダイニンと共に輸送されていること、さらにその細胞内局在が中心体近傍に集積していることを明らかにした。これらより、KPNA1 は、神経伝達物質の細胞内輸送、および神経細胞遊走に関わっている可能性があると考えた。</p> <p>本研究課題は、細胞内輸送および神経遊走活性を指標に、核輸送因子 KPNA1 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目的とする。さらに、精神・発達障害に共通する分子基盤を標的とした創薬探索を行い、汎用性の高い診断法、根本的治療法の確立を目指す。</p> <p>本研究において、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 KPNA1 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、ダイニンの順行性輸送複合体形成には、<math>\alpha</math>-シヌクレインなど神経・精神障害の責任遺伝子が重要な役割を果たしていることを明らかにした。</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>		