

2022 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## 研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：丹羽伸介

所属機関名・部局名・職名：東北大学 学際科学フロンティア研究所 准教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

分子モータータンパク質の 2 量体化による活性化

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名： 中川敦史

(研究室名：超分子構造解析学 )

(5) 研究成果の概要 (公開)

\*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内で記載。

神経細胞の形態や機能は軸索輸送とよばれる特殊に発達した細胞内輸送システムによって支えられている。キネシン型の分子モータータンパク質である KIF1A はこの軸索輸送を担い、細胞体から神経細胞末端への物質輸送を担う。キネシン型の分子モーターは一般にホモ 2 量体を形成する。二つのサブユニットの ATPase 活性を交互に用いることでレールとなる微小管上を歩行する。KIF1A は細胞質中では「おりたたまった単量体」で存在していて活性が抑制されており、荷物となる小胞に結合すると局所的な濃度が高まり 2 量体を形成して動くことができるようになるというのが定説であった。

一方で私たちは KIF1A を原因とする神経疾患の分子メカニズムを解析してきた(Chiba et al., PNAS, 2019; Lam et al., Sci. Adv. 2021; Anazawa et al., PNAS, 2022)。神経疾患の分子メカニズムを解析する過程で、私たちは KIF1A を常活性化するような点変異が遺伝性神経疾患の原因となっていることを発見した(Chiba et al., PNAS, 2019)。この常活性化型変異体は単量体だろうか？ それとも 2 量体だろうか？

野生型の KIF1A および常活性化変異を導入した KIF1A をバキュロウイルスと昆虫細胞の系によって精製し、蛋白研において Refeyn OneMP を用いて mass photometry 法を実施した。その結果、野生型 KIF1A は数%程度の 2 量体が含まれるものの、主に単量体であることがわかった。また、常活性化型変異を導入した KIF1A は 2 量体の割合が顕著に増加することがわかった。これは精製した KIF1A を用いて溶液中で計測した現象であるため、KIF1A は自己阻害さえ解除されれば 2 量体を形成することができると言える。これまでの定説とは違い、小胞なしでも KIF1A は活性化できる可能性が示唆された。