

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目

Molecular genetic study of KIF17 using transgenic approach

トランスジェニックマウス法による KIF17 機能の分子遺伝学的研究

指導教官 廣川信隆教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 12 年 4 月入学

医学博士課程

分子細胞生物学専攻

ウォン ウィン チュン リチャード

黄 穎 泉

WONG Wing Chuen Richard

神経においてタンパク質の多くは細胞体において合成され、その後機能を果たす局所に運ばれなければならない。キネシン類似蛋白群分子 (KIF) は微小管をレールとして ATP を加水分解しながら神経細胞内において機能的な分子を輸送することにより基本的な役割を担っている。

これらの KIF の中で、KIF17 (homodimeric な順行性モーター蛋白質) は、足場蛋白であるミント 1 (mLin10) を含む複合体によって積荷分子 NR2B に結合し、NR2B を介してニューロンの機能を支持している。機能的な N-メチル D アスパラギン酸塩 (NMDA) 受容体は、一つの NR1 サブユニットと一つ以上の NR2A-D サブユニットが結合しており、NR2B サブユニットは前脳領域において優位に発現している。学習の生物学、特にその分子機構は、最近の最も活発な研究課題の一つである。

細胞体からシナプスまで運搬されているグルタミン酸塩受容体サブユニットは、学習および記憶に重要な役割を果たしていることがこれまでにわかってきている。マウスモデルを用いた NR2B の強制発現は、学習および記憶の増強につなが

ることが今回この研究で明らかになった。

今回私達は、NR2B を運搬するモーター分子 KIF17 を過剰すれば何がマウスの中で起こるかを調べることにより、KIF17 の生体内の役割を解析した。私たちは、CAMK II プロモーターの使用により、主として出生後の前脳部中で KIF17 が過剰発現され、NMDA の受容体に依存するマウスの行動様式が KIF17 の過剰発現によって変化するかどうかを検証するため、遺伝子組み換えのマウスを作成した。

KIF17 遺伝子組み換えのマウスは一連の行動のタスクに増強された学習および記憶を示し、CREB 結合蛋白のリン酸化が増加し、CREB 結合蛋白に依存すると思われる NR2B の発現量の増加が見られた。この結果により、モーター蛋白 KIF17 が、NMDA 型グルタミン酸受容体の運搬により神経細胞内において学習および記憶の機構に寄与することが示唆された。