

ショートレクチャー「細胞内を歩くタンパク質-運び屋「キネシン」は今日も駆け回る」 学生からの質問・コメントと千葉 杏子 助教 からの回答一覧

質問	変異型のキネシンは速く動いていましたが、ATP の分解効率やエネルギーの利用効率も変異によって大きくなっているのですか？
回答	はい。ATP の分解効率は上がっている、すなわちエネルギー消費は大きいと考えています。まず初めにキネシンの歩幅の話をしてします。歩幅は 8 ナノメートルです。その理由は、線路である微小管上には 8nm 毎にしかキネシンの結合部位が存在せず、また根本で固く結ばれているので 8 nm 前後しか足が開けないためです。したがって歩幅は 7 nm や 9 nm にはなりません。変異の位置から考えて、歩幅は変異型でも野生型でも同じだと考えられます。次に ATP 加水分解の話になりますが、一歩進むには必ず ATP 一分子の分解が必要です。したがって、キネシン分子が速く動いている=ATP の加水分解が多く起こっている、ということになります。

質問	活性化するキネシンが通常より少ない、という疾患はありますか。その場合、例えば「キネシンの活動量を増やすにはどうするか」という方向にこの研究が役立つ可能性はありますか。
回答	はい、あります。パネルディスカッションでも少し触れましたが、病気を引き起こす変異ではキネシンが動かなくなる変異の方が圧倒的多数です。そのような疾患にはキネシンの活性化剤が役に立つはずですが、ぜひ創薬に結びつけたいと思っています。ちなみに既存の治療薬候補探索では「神経細胞の生存率を上げるような薬剤」といったように、キネシンへの作用評価は二の次にして、まず症状緩和を一番の指標に行なわれているようです。

質問	キネシンが歩いている様子が面白かったのですが、ATP を分解するエネルギーを使って歩いているのが、どのような仕組みなのかもう少し詳しく知りたいです。滅茶苦茶な方向に移動してしまったり線路から離れてしまわないのかが気になりました。
回答	滅茶苦茶な方向に移動することは稀にあります。離れることも勿論あります。どのように起こっているかは実はまだハッキリ分かっていません。キネシンの動くトリックを一言でいうと、ATP 加水分解が線路(微小管)との結合強弱と連動していることに尽きます。まず動画で見たような教科書的な状態では、キネシンの歩幅は 8 ナノメートルで、1 歩につき 1ATP が消費されます。キネシンのモータードメインには ATP あるいは ADP の入るポケットがあり、微小管との結合は ATP 状態で強く、ADP 状態で弱くなります。一旦動き出すといずれかの足は必ず ATP 状態となるサイクルに入り、且つ前足が前に進んだ時のみに後ろ足の加水分解が起こる構造なので、真っ直ぐ動き続けます。しかしながら実際には、偶発的に両足が ADP 状態になる場合があると考えられます。両足が ADP 状態となると微小管との結合が弱くなり、外れてしまいます。外れずに ADP の嵌ったまま微小管上に留まることもあり、その場合前や後ろにランダムに動き回ります。但し、モータードメインの根本は固く結ばれていて横や斜めには足が開けないようになっているので、ランダムとは言っても動く方向は前後に限られます。

質問	病気の変異をもつキネシンではオープン型の変異のお話をされていましたが、キネシンの疾患変異はこれしか発見されていないのでしょうか。遺伝子の変異が起こる場所によっては別の疾患変異も発見されたりするのでしょうか。
回答	キネシンの変異は他にもたくさん見つかっています。パネルディスカッションの時にも触れましたが、神経変性疾患の原因変異が特に多いです。動画で見た KIF1A には痙攣性対麻痺の変異が多く見つかっています。キネシンは 50 種近く種類があり、KIF1A 以外のキネシンだと、例えば筋萎縮性側索硬化症やシャルコー・マリー・トゥース病などもあります。

質問	キネシンの動きすぎによって疾患が生じるメカニズムが気になります。
回答	良い質問ですね。動画では時間がないので話しませんでした。シナプスの異所形成が起こり神経伝達に異常が生じるのではないかと考えています。KIF1A はシナプスの構成成分を運ぶモーターです。病気の変異を導入したモデル動物では、シナプスがおかしな位置に形成されることが分かっています。同じように患者さんでもシナプス形成異常・伝達異常が起こるのではと予想しています。

質問	キネシンの移動の様子を見ると、あたかも人が歩くようにして、微小管に接触している部分を持ち上げておろしてという動作を繰り返しているように見えるのですが、実際に ATP のエネルギーを動きに変えているのは、どの部分で、どのようなメカニズムなのか。 微小管に接触している部分は微小管と化学的に結合しているのですか。
回答	キネシンと微小管の結合は化学的な結合ではなくタンパク質間相互作用です。主に電荷による相互作用です。エネルギーを動きに変える仕組みは複雑なので簡略に説明します。特記すべきことは構造的に①ATP 加水分解が線路（微小管）への結合強弱と連動していること、②二つのモータードメインを繋いでいるリンカー（動画だと歩きたびにクニャクニャ動いていたと思います）のモータードメインへの密着が ATP 加水分解に必要な点だと思えます。微小管上のキネシン結合箇所は 8 ナノメートル毎にしかなく、またリンカーが全開になっても 8 ナノメートル前後しか開けません。したがってキネシンの浮いた足のステップする選択肢としては 8 ナノメートル前あるいは 8 ナノメートル後ろの二択に限られます。そして前に進んだ時だけ後ろ足の ATP 加水分解が起きます。リンカー部分のモータードメインへの密着が、その時にしか起こらないからです。それを繰り返して前に進んでいくことになります。

質問	遺伝子に変異が起きるとアミノ酸の順番や種類が狂いタンパク質の機能がおかしくなり遺伝性疾患につながるとおっしゃっていましたが、遺伝子の変異を防ぐ体の機能はありますか？
回答	はい。ヒトの DNA 合成酵素（DNA ポリメラーゼ）には校正活性があり、間違った塩基が導入された場合に認識し修復することが出来ます。生物によってはポリメラーゼに校正活性がなく、その場合極めて変異が入りやすい（変異体が生まれやすい）とされています。

質問	キネシンは高校生物を学んだ中でも印象に残っている内容だったので、とても興味深いお話だった。どういう仕組みで ATP から得たエネルギーでキネシンの動画ではオレンジ色だった部分を動かしているのか疑問に思った。また、キネシンの速度は何によって決まっているのかも疑問に思った。キネシンに変異が起こると、はたらくキネシンの量が増えてしまうということだが、このとき正常なはたらきと比べてどのくらい ATP の使用量が多くなっているのかについても気になった。それから、ダイニンなど他のモータータンパク質も似た仕組みを持つのか、全く異なる仕組みを持つのかについても疑問が湧いた。
回答	キネシンの動く仕組みを一言でいうと、ATP の加水分解が微小管への結合強弱と連動している為です。また、二つの足を繋いでいるリンカーの部分も ATP 加水分解の on/off に関わっています。それにより浮いた足が微小管プラス端方向へステップして足を下ろした時のみ後ろ足が ATP を加水分解して微小管から外れることが出来ます。それを繰り返して前へ進んでいきます。 キネシンの速度を決める仕組みは実はよく分かっていません。キネシンは 50 種近くあるのですが、速度の速いものもあれば遅いものもあります。同じモーターでも、動画でお見せしたように変異により速さが変わります。何が速度を規定しているのか今後の解析が待たれるところです。 ATP の使用量は速度が 2~3 倍なのでそれに比例し 2~3 倍と予想します。今回のケースでは ATP 消費というより KIF1A の機能異常によるシナプスの異所形成・神経伝達不全が症状の原因ではないかと考えています。 ダイニンやミオシンは、キネシンとは全く異なるメカニズムで歩行を行っています。詳しくは割愛しますが、三者で共通している点は ATP の加水分解がエネルギー源であるということです。

質問	<p>非常に興味深い講義をありがとうございました。遺伝性疾患の原因がモータータンパクの不足や機能喪失ではなく、より働きやすくなることだということに大変驚きました。ここで質問なのですが、キネシンが動きすぎるにより麻痺等の症状がでるとのことでしたが、逆にたくさん動くことによる利点は考えられますでしょうか？ 遺伝性疾患の中には、たとえばマラリアへの耐性など、メリットをもつものもあると授業で聞いたことがあります。必要なタンパク質が過剰に運ばれる訳ですから、なにかメリットのようなものがあってもよいように感じます。また、もしメリットがある場合、どのような人がキネシンに変異を持ちやすいのか、キネシンの変異アミノ酸の部分は他に比べて変異が起こりやすくなっていないのか気がになりました。</p>
回答	<p>良い視点の質問ですね。私は今のところ動きすぎで良いことが起こる、というケースは人間では聞いたことがありません。沢山動くメリットもあるのかもしれないのですが、実はデメリット（疾患）に比べてメリット（元気・健康）というのは発見されないことが殆どです。それで、なかなか見つからないのではと思います。モデル生物の線虫だと、キネシンの機能低下変異体の虫はクルンと丸まったまま動かないのに対し、過剰活性化変異体（今回の病変変異のようなもの）ではそれなりに動くことが出来ているので、活性喪失よりは活性過剰の方が個体にとって幾らかマイルドなようです。</p> <p>動画でお見せした KIF1A には 100 近い疾患変異が見つっています。全く疾患変異の見つっていないキネシンもあることを考えると、変異の入りやすい性質があると思います。あるいは逆に、他のキネシンでは変異が即致死性であり個体生存が出来ないために見つからないだけなのかもしれません。</p>

質問	<p>キネシンのように、動きすぎることによって病気の原因となるタンパク質がほかにもあるのか気がになりました。</p>
回答	<p>モーター自体の変異ではありませんが、逆行性モーターのダイニンの動き過ぎが脊髄性筋萎縮症を引き起こすことが報告されています。ダイニン自体ではなく、ダイニン結合タンパクである BICD2 というタンパク質に変異が入ります。BICD2 は通常はダイニンのアクティベーターとして働いているのですが、変異によりダイニンは過剰活性化し、逆行性輸送（細胞体中心へ向かう輸送）が過剰になります。順行性モーターのキネシンが 50 種前後あるのに対し、逆行性輸送はダイニン 1 種のみで行われています。したがって、ダウンした場合の影響も大きいのではないかと予想されます。</p>