

【目的】 シナプス形成を制御する軸索輸送モータータンパク質 KIF1A の遺伝的変異は先天性神経疾患の原因となる。痙性対麻痺、自閉症、発達障害、視神経の萎縮など広汎な神経症状を引き起こすので、それらを KIF1A-associated neuronal disorder (KAND、KIF1A 関連神経疾患) と呼ぶ。本研究では軸索輸送のモデルとして広く使われている線虫に KAND 患者で見つかったのと相同な遺伝子変異を導入して疾患モデル線虫を確立する。

【方法】 ヒト KIF1A の線虫オルソログである UNC-104 の変異体に変異型 KIF1A の cDNA を導入してレスキュー実験を行うことで、R254Q や P305L といった KAND 変異が機能喪失変異であるか、機能獲得変異であるかを決定した。機能喪失型変異であることがわかった R254Q 変異と相同な変異を導入するために CRISPR/cas9 法によるゲノム編集を行い KAND モデル線虫を確立した。この KAND モデル線虫を用いて EMS を用いたランダム変異導入を行った。それと同時に、軸索輸送を変化させる可能性がある遺伝子の変異体とかけ合わせる候補遺伝子スクリーニングを行い、サブレッサー変異体の探索を行った。

【結果】 分子モータータンパク質 KIF1A 自体の遺伝子変異、および *jip-1* (哺乳類の JIP1) の機能喪失型変異が KAND モデル線虫の運動異常や軸索輸送の減少を回復させることがわかった。JIP1 阻害剤は KAND の治療薬となり得ることが示唆される。

KIF1A 関連神経疾患モデル線虫のサブレッサー変異の同定

