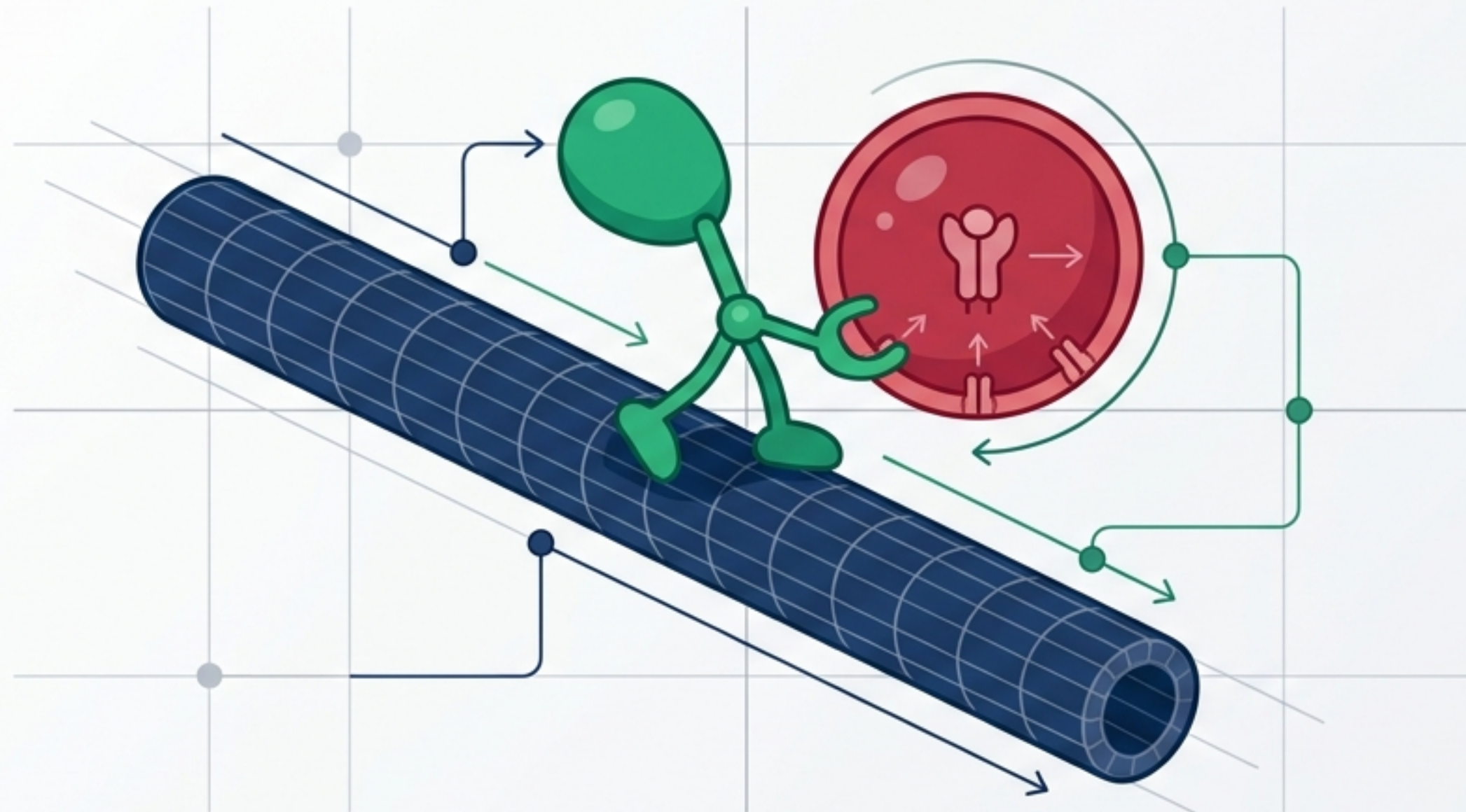


# てんかんを駆動するKIF17：NR2B輸送とSUMO化による分子メカニズム

KIF17モータータンパク質はいかにして興奮性シナプス伝達を増強し、難治性てんかんを悪化させるのか



対象論文：KIF17 Modulates Epileptic Seizures and Membrane  
Expression of the NMDA Receptor Subunit NR2B  
著者：Liu et al., *Neuroscience Bulletin* (2022)

# 難治性てんかんの根本原因は 興奮と抑制のインバランスにある

## The Problem

- 世界で6,500万人が罹患するてんかん。
- 約1/3が既存薬の効かない「難治性てんかん」へ移行。
- 共通する病態：脳内ニューロンの異常な同期発火（興奮性の過剰）。



## The Molecular Target

- NMDA受容体（特にNR2Bサブユニット）は興奮性伝達の要。
- 機能を発揮するには、合成後に「樹状突起スパイン」まで輸送される必要がある。

**未解明の問い: 誰が、どのようにして異常な量のNR2Bをシナプスに運んでいるのか?**

# 興奮性受容体の「運び屋」としてのKIF17

## KIF17とは？

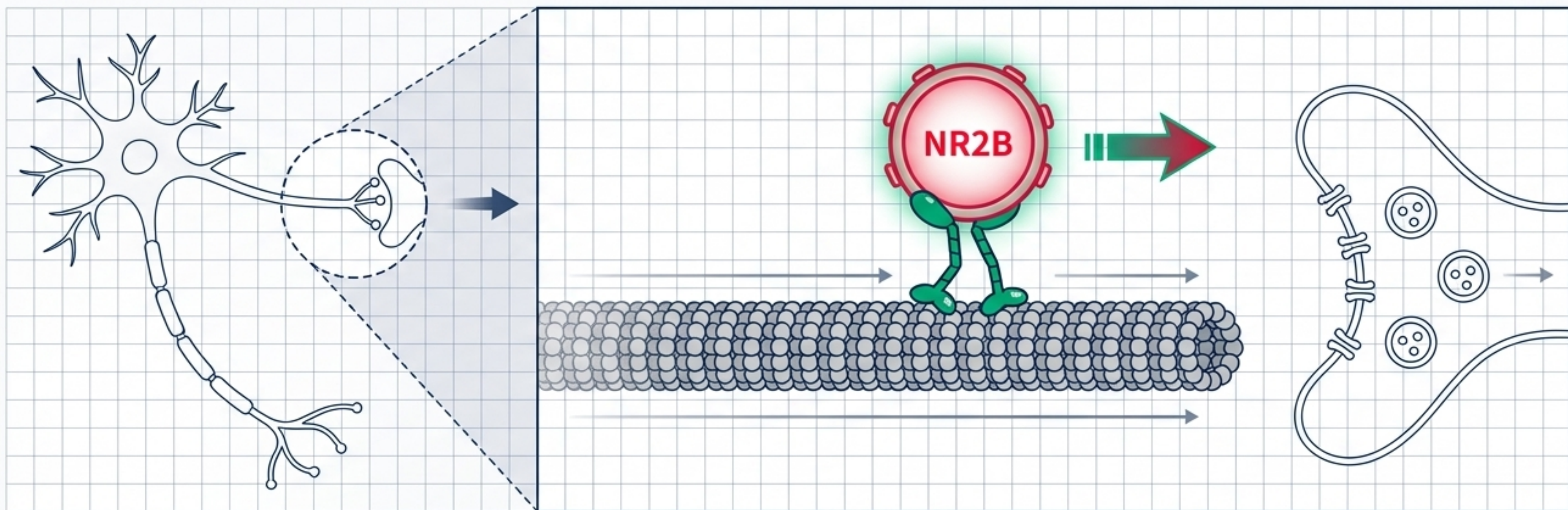
キネシンスーパーファミリーに属するモータータンパク質。ATPを加水分解し、微小管上を移動する。

## 主な役割

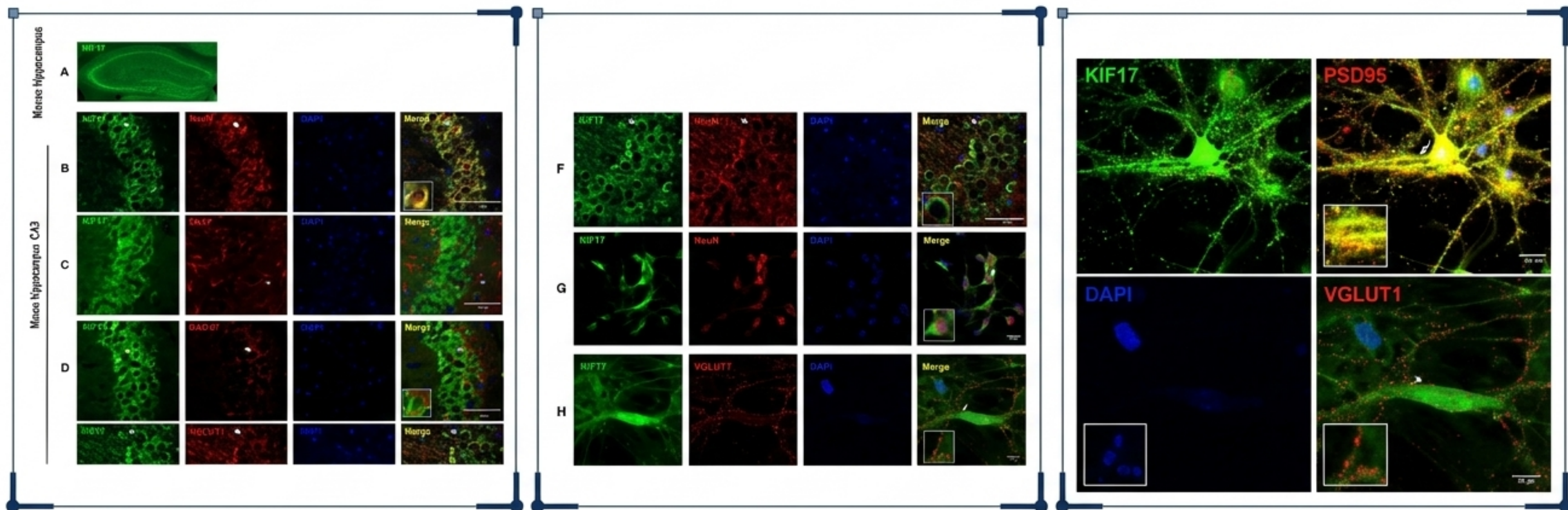
神経系において、Kv4.2やカイニン酸受容体、そしてNR2Bなどの樹状突起タンパク質を目的地（シナプス）へ輸送する。

## 本研究の仮説

てんかん脳内ではKIF17が異常に活性化し、NR2Bの輸送過多を引き起こすことで発作を増悪させているのではないかと？



# 組織・細胞局在：KIF17はニューロンのシナプス後部に集積する



## Panel A (Tissue):

海馬の錐体細胞層および歯状回における強い発現（緑色）。

## Panel B (Cell Type):

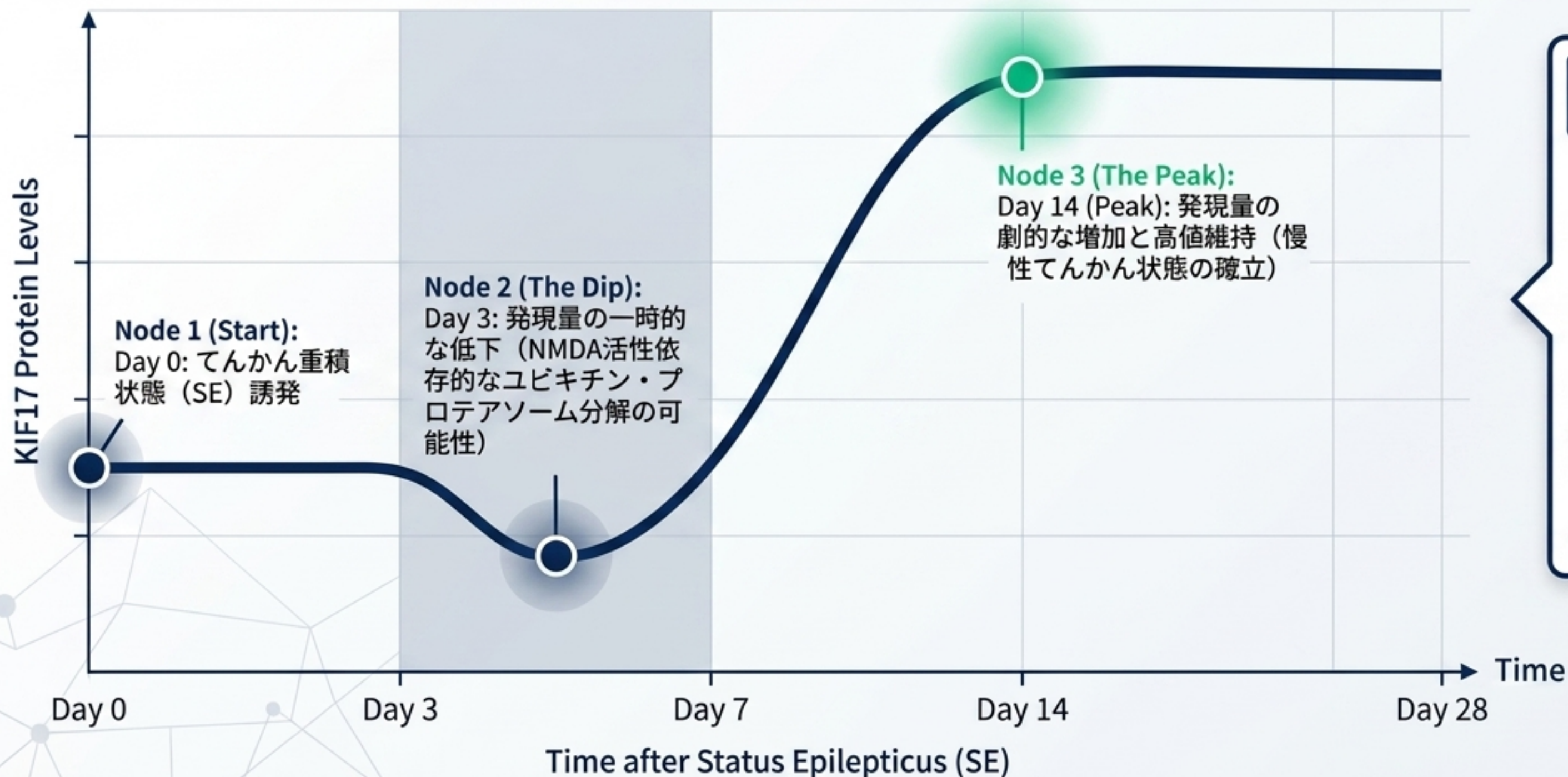
NeuN（ニューロン）とは共局在するが、GFAP（アストロサイト）とは共局在しない。

## Panel C (Subcellular):

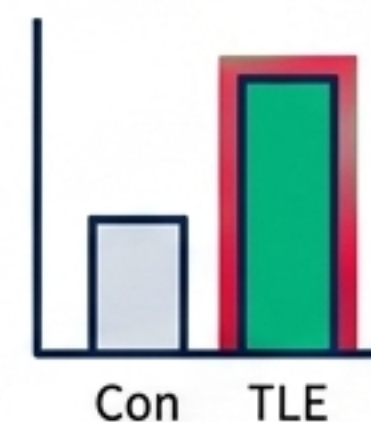
PSD95（シナプス後部マーカー）と強く共局在し、VGLUT1（シナプス前部）とは一致しない。

結論: KIF17はグリア細胞ではなくニューロンに特異的に存在し、興奮性シナプス後部（受容体が働く場所）で機能する

# てんかん発作に伴うKIF17発現量のダイナミックな変動



ヒト側頭葉てんかん (TLE) 患者



患者の脳組織でも、対照群と比較してKIF17タンパク質の有意な増加を確認。

# 個体レベル：KIF17の発現量はてんかん発作の頻度と重症度を直接的に左右する

KIF17 過剰発現  
(LV-KIF17)



- 自発性てんかん発作 (SRS) の頻度増加。
- 発作潜伏期の短縮。
- てんかん様放電 (SLE) の持続時間延長。

てんかん活動の悪化

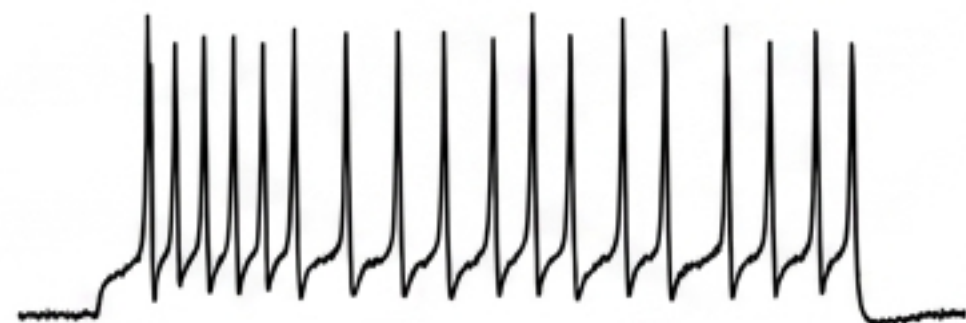
KIF17 ノックダウン  
(LV-sh-KIF17)



- SRS頻度の激減。
- 発作潜伏期の顕著な遅延。
- SLE発生回数の減少。

てんかん活動の抑制

# 細胞レベル：KIF17は抑制性ではなく「興奮性」のシナプス伝達のみを増強する



## 自発的活動電位 (sAP)

KIF17過剰発現で発火頻度(Frequency)が有意に上昇。  
ニューロンの興奮性亢進を証明。



## 微小興奮性シナプス後電流 (mEPSC)

過剰発現で振幅(Amplitude)と頻度(Frequency)が共に増加。  
ノックダウンで減少。(※PPRに変化なし)



## 微小抑制性シナプス後電流 (mIPSC)

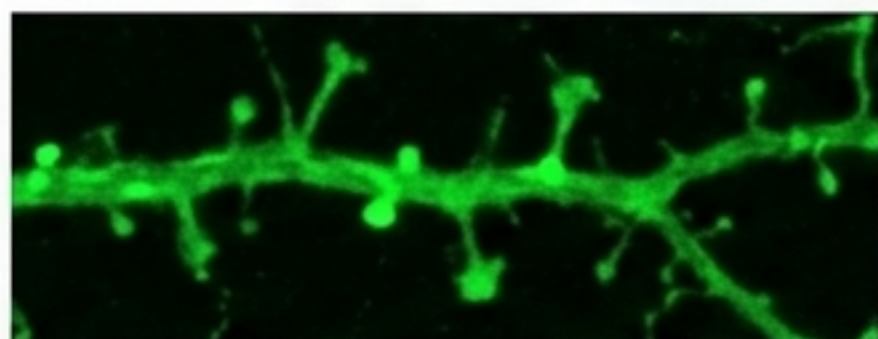
KIF17の発現量を変化させても、振幅・頻度ともに  
一切変化なし。



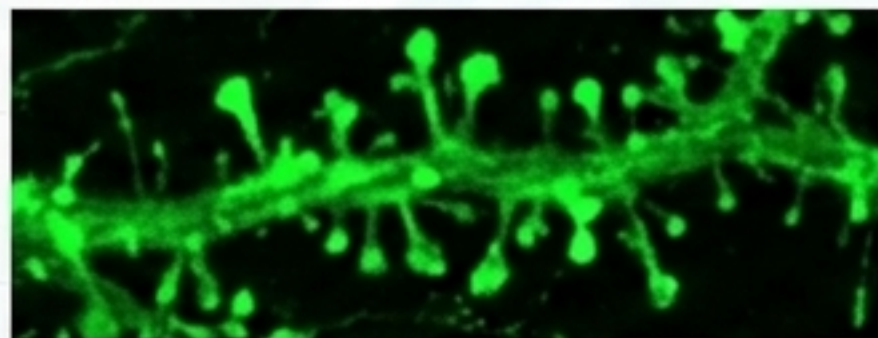
**KIF17は興奮・抑制バランスにおいて、完全に「興奮性経路」のみを選択的にモジュレートする。**

# 形態学的変化：KIF17は樹状突起スパイン（興奮性シナプス）を増加させる

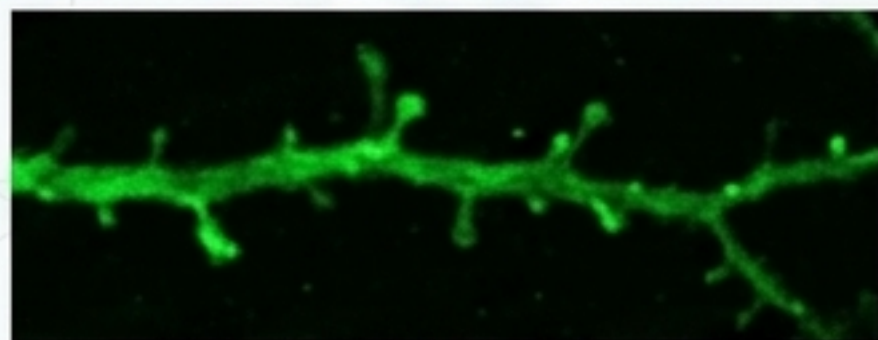
コントロール



過剰発現



ノックダウン



蛍光顕微鏡画像によるスパインの比較図

● LV-KIF17: 樹状突起スパイン数の有意な増加。

● LV-sh-KIF17: 樹状突起スパイン数の減少。



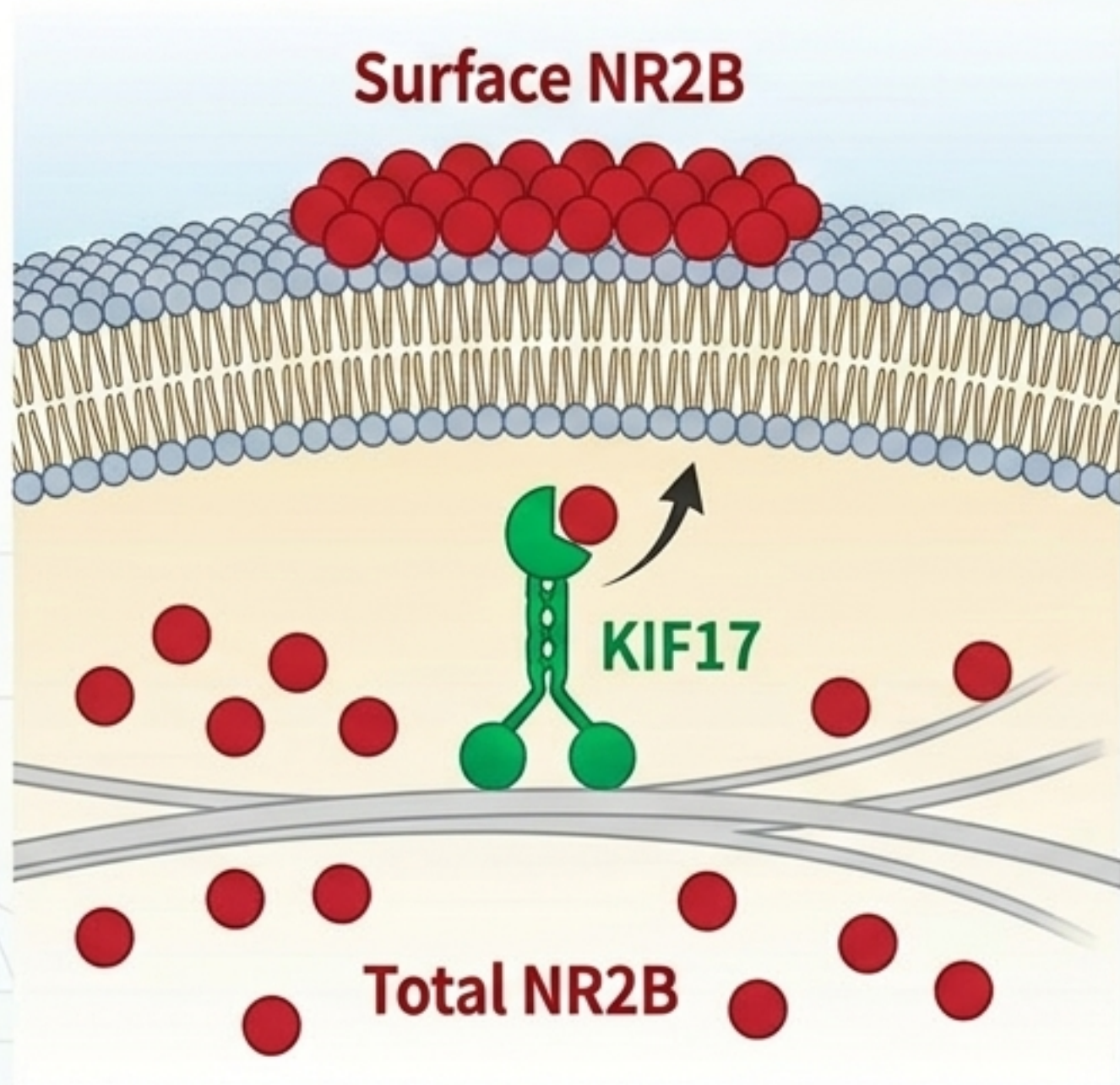
前スライドで確認された「mEPSCの頻度増加」は、プレシナプスからの放出確率の変化ではなく、KIF17による物理的な興奮性シナプス数の増加に起因する。

# KIF17によるてんかん修飾効果の全容（過剰発現 vs ノックダウン）

指標 (Metrics)	KIF17 過剰発現 (LV-KIF17)	KIF17 ノックダウン (LV-sh-KIF17)
発作潜伏期 (Seizure Latency)	短縮 (↓) ↓	延長 (↑) ↑
自発発作頻度 (SRS Frequency)	増加 (↑) ↑	減少 (↓) ↓
ニューロン発火頻度 (sAP)	亢進 (↑) ↑	低下 (↓) ↓
興奮性シナプス電流 (mEPSC)	振幅・頻度増加 (↑) ↑	振幅・頻度減少 (↓) ↓
抑制性シナプス電流 (mIPSC)	変化なし (—) —	変化なし (—) —
樹状突起スパイン数 (Spines)	増加 (↑) ↑	減少 (↓) ↓

KIF17はてんかん病態における強力な「双方向的モジュレーター」である。

# 分子レベルの標的：KIF17はNR2Bの「細胞膜表面への移行」を促進する



- 総タンパク量 (Total NR2B) : KIF17の発現量を変化させても、海馬内のNR2Bの総量は変化しない。
- 表面発現量 (Surface NR2B) : KIF17過剰発現群では、細胞膜表面に存在するNR2B量が劇的に増加する。

## Co-Immunoprecipitation Data

てんかんモデルマウスの海馬では、KIF17とNR2Bの結合複合体 (KIF17/NR2B complex) が有意に増加している。

結論: KIF17は受容体の産生ではなく、シナプス膜への「物理的な輸送」を担うことで興奮性を底上げしている。

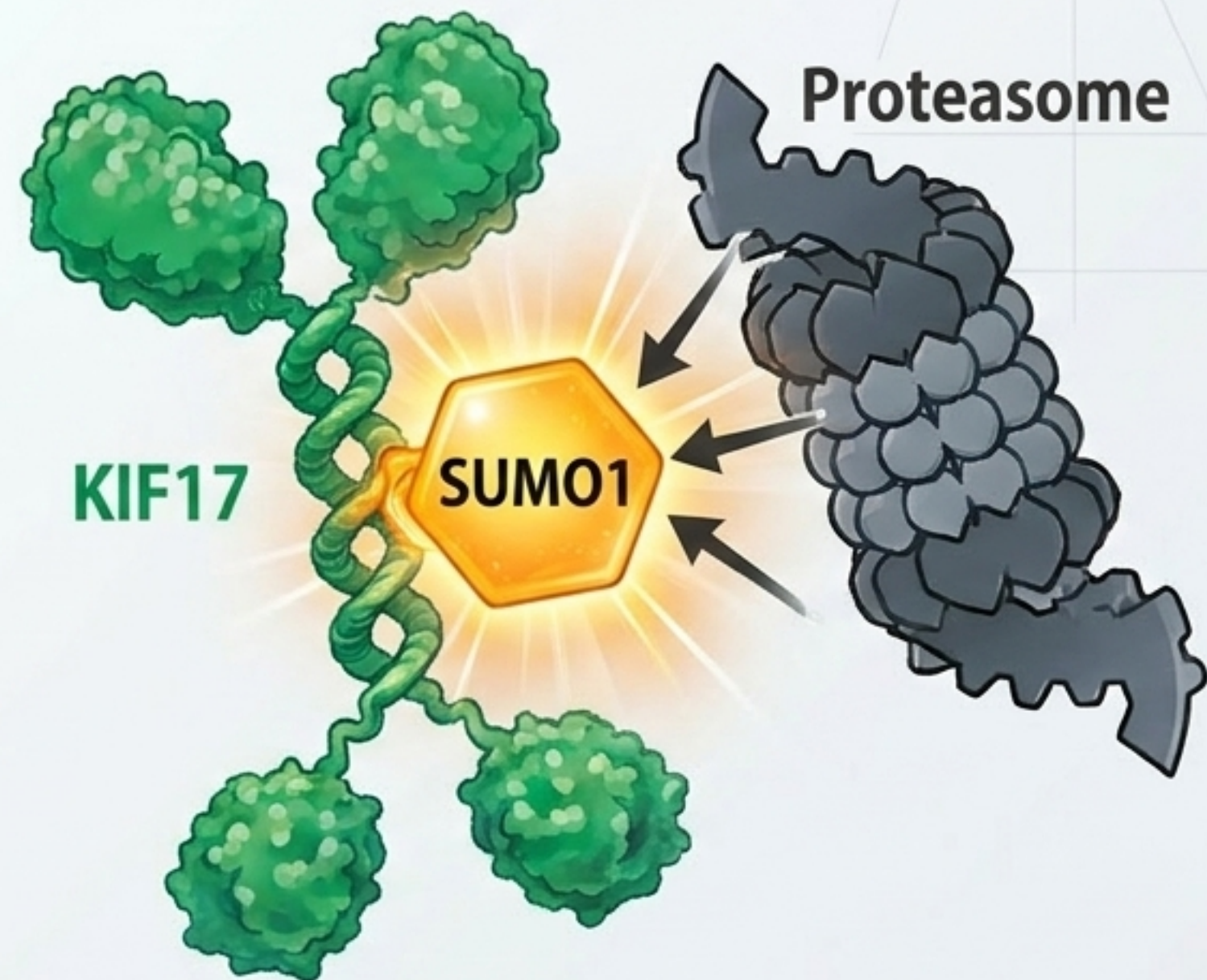
# KIF17安定化の謎：なぜてんかん時に分解されないのか？

## The Paradox

- 通常、KIF17はNMDA受容体の活性化に伴い、ユビキチン・プロテアソーム系によって急速に分解される仕組みを持つ。
- しかし、てんかん状態（過剰なNMDA活性）では、逆にKIF17が高発現を維持している。なぜか？

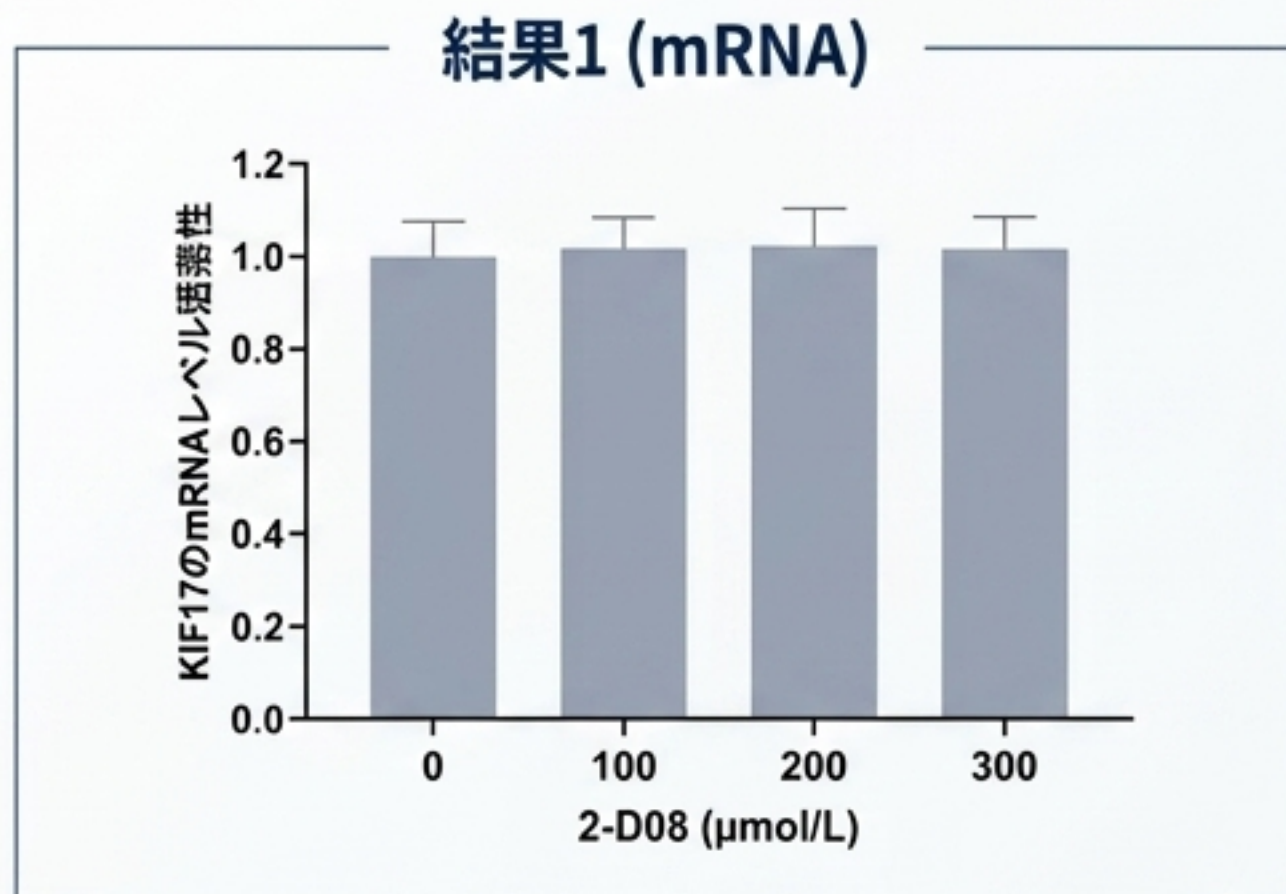
## The Solution: SUMOylation (SUMO化)

- 発見: てんかん脳内では、SUMO1タンパク質によるKIF17の「SUMO化（翻訳後修飾）」が増加している。
- 役割: SUMO化はKIF17タンパク質を分解から保護する「シールド」として機能し、てんかん状態におけるKIF17の異常な蓄積を可能にする。

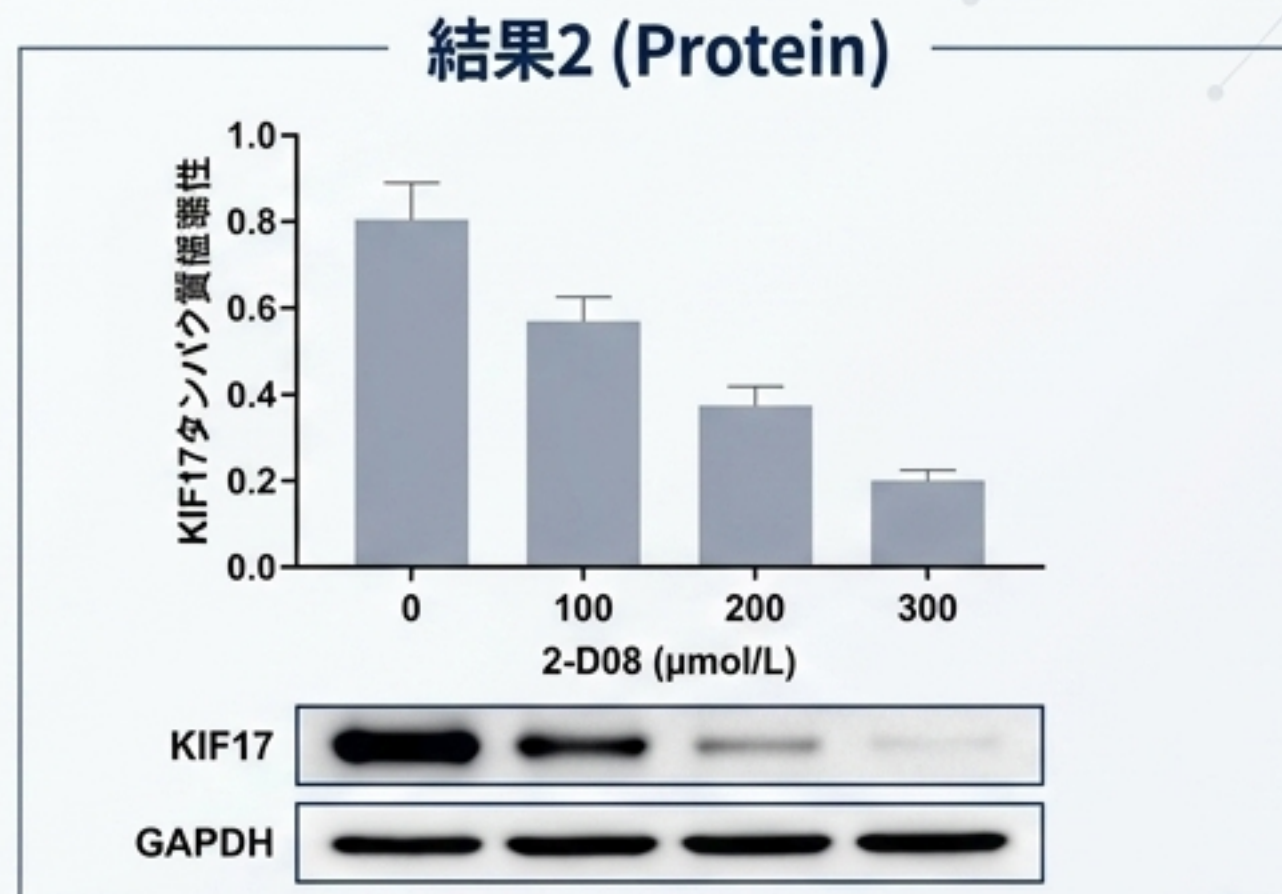


# SUMO化阻害薬 (2-D08) はKIF17タンパク質を選択的に枯渇させる

培養一次ニューロンおよびてんかんモデルマウスに対し、SUMO化阻害薬「2-D08」を投与。



KIF17のmRNAレベルには変化なし (転写には影響しない)。

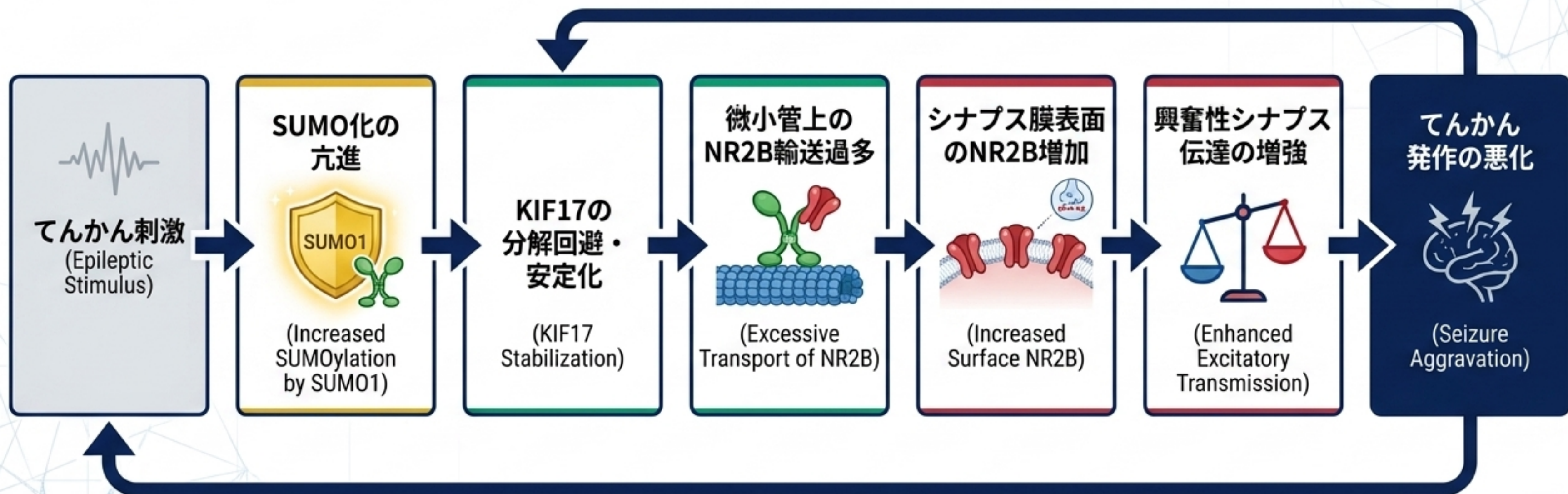


KIF17タンパク質レベルは用量依存的に有意に低下。

## Conclusion Box

KIF17のタンパク質レベルはそのSUMO化レベルと正の相関がある。  
SUMO化を阻害すれば、てんかん時のKIF17異常蓄積をリセットできる。

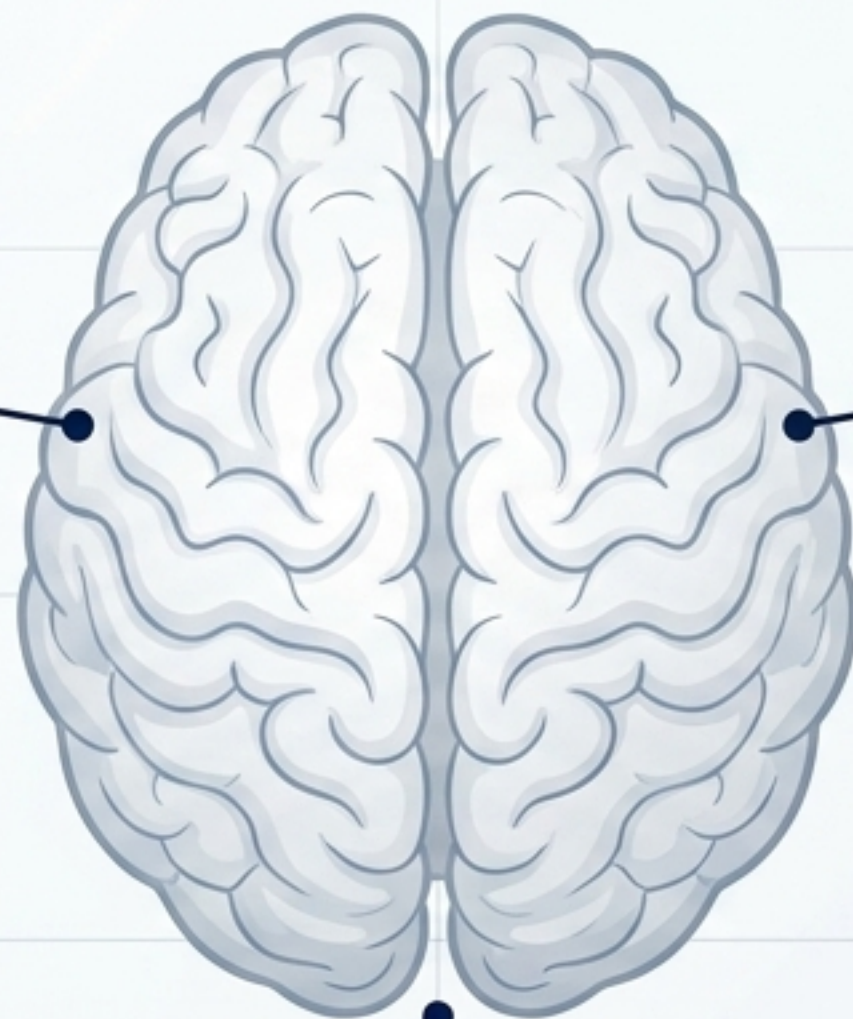
# 統合メカニズムモデル： KIF17が駆動するてんかんの悪循環



# 臨床的意義：難治性てんかんに対する新たな創薬アプローチ

## 1. KIF17輸送の直接阻害

異常な細胞の興奮そのものを抑えるのではなく、「受容体の運び屋」を止めるという全く新しいアプローチ。



## 2. SUMO化経路のターゲット化

2-D08のようなSUMO化阻害剤を活用し、KIF17の「シールド」を剥がして自然分解（プロテアソーム系）を誘導する。

## 3. 興奮/抑制インバランスの根本的修正

既存の抗てんかん薬で効果が得られないTLE（側頭葉てんかん）患者に対する、特異的かつ効果的な治療選択肢となる可能性。

# エグゼクティブ・サマリー

1

## 発作の強力なモジュレーター

KIF17はニューロン特異的に発現し、その量はてんかん発作の頻度と重症度を双方向的（増悪・抑制）に制御する。

2

## 興奮性伝達の物理的底上げ

KIF17はNMDA受容体（NR2B）をシナプス膜表面へ大量に輸送・集積させ、樹状突起スパインを増加させることでニューロンの興奮性を極端に高める。

3

## SUMO化によるタンパク質安定化

てんかん脳内ではSUMO1を介した翻訳後修飾（SUMO化）が亢進しており、これがKIF17を分解から守り、病態を長期化させる鍵となっている。