

領域融合レビュー, 5, e011 (2016)  
DOI: 10.7875/leading.author.5.e011  
2016年11月15日 公開

## アクチンを介した神経情報伝達の新たな制御機構

### Filip acts as a novel meta-regulator for actin binding proteins, Filamin A and myosin II, and controls neurotransmission

佐藤 真<sup>1</sup>・八木秀司<sup>2</sup>  
Makoto Sato & Hideshi Yagi

<sup>1</sup>大阪大学大学院連合小児発達学研究所 分子生物遺伝学研究領域  
<sup>2</sup>兵庫医科大学 解剖学講座細胞生物学部門

#### 要約

細胞の形態や運動を担う細胞骨格の主要な構成タンパク質であるアクチンは、100種を大きくこえるアクチン結合タンパク質により制御をうけ、細胞を単位とする生命活動の基盤を担う。統合失調症との関連が報告されているタンパク質 Filip は、脳の形成期においてアクチン結合タンパク質である Filamin A と結合しニューロンの移動や形態の制御にあずかる。一方、成体においては、Filip は同じくアクチン結合タンパク質であるミオシン II と強く結合し、とくに興奮性シナプスを構成するスパインの形態にかかわり、神経情報伝達を制御する。脳においてアクチン結合タンパク質をメタ制御するシステムの存在が推定されるが、Filip はそのひとつとしてはたらいっている可能性が考えられる

#### はじめに

ヒトの脳は進化の極みだという。しかしながら、この見方は生物学的には正確でない。ヒトの脳にも下等な生物と進化的に類似する部分があるし、実際に、本能と知性は異なる神経回路にもとづきはたらく。脳は進化のたびに古い部分に新たな機能を担う部分がくわわって発達し今日にいたったのである。では、新たな機能を担う部分とはどこか？ その代表的な部位のひとつが大脳皮質であろう。大脳皮質は大脳の表面の厚さがわずか数 mm のニューロンが密に集積したところであり、ニューロンの大きさや密度の異なる6層の構造からなる。大脳をリンゴにたとえると、赤い皮の部分に相当するのが大脳皮質である。現在でも、大脳皮質を構成するニューロンの種類は完全には確定さ

れておらず、その機能の解明は道なかばである。一方、大脳皮質の形成の過程は特徴的であり、そのおおよその枠組みもわかってきた。すなわち、大脳皮質の大部分をしめる興奮性のニューロンの多くは大脳皮質の外、深部の脳室の周囲において産生され、大脳皮質へと法線の方向に移動して層を構築する。

最近のゲノム研究の進歩により、統合失調症や自閉スペクトラム症などの精神疾患をもたらす原因遺伝子および発症関連遺伝子が多く報告されているが、それらの病像は類似する。これは、多くのタンパク質のかかわるなんらかの共通の事象があり、かかわる遺伝子のいずれかがはたらかないと同様の障害が生じると考えるとうまく説明される。最近になり、統合失調症にかかわる遺伝子の多くが神経の形成に関連するとの報告がなされている<sup>1,2)</sup>。では、多くのタンパク質がかかわり同じような障害が起こることがありうるのか？ ありうるとすれば、それは神経の形成におけるどのような出来事なのか？ 筆者らは、その出来事のひとつをニューロンの移動にもとめ研究を進めてきた。

#### 1. 法線の方向へのニューロンの移動

大脳皮質の約7~8割をしめるグルタミン酸を神経伝達物質とする興奮性のニューロンは、胎生期に大脳皮質の下最深部の脳室帯において産生され、そこから法線の方向、すなわち、表層にむかい、そこで大脳皮質を構築する。このニューロンの移動を放射状移動 (radial migration) とよぶ。放射状移動においては、細胞体が脳室帯にあり神経突起を脳の表面へと伸ばす放射状グリア細胞が重要な役割を担う。脳室帯をはなれたニューロンはしばらく移動したのち、放射状グリア細胞からの突起に乗るかたちで、い

わば、その神経突起をレールとして使い法線の方向に移動する。ちなみに、ヒトにおいては大脳皮質の第2層および第3層（浅層）のニューロンの多いことが進化における大きな特徴である。げっ歯類においては脳の最深部のみに放射状グリア細胞が存在するが、ヒトにおいてはニューロンの移動の途中にあたる外側脳室下帯にも外側放射状グリア細胞とよばれる放射状グリア細胞が存在し、とくに大脳皮質の形成の後期において、外側脳室下帯において産生されたニューロンが外側放射状グリア細胞からの突起をレールとした移動をへて大脳皮質の浅層のニューロンになる<sup>3)</sup> (図1)。

## 2. 放射状移動と Filamin A および Filip

放射状移動の障害による疾患として脳室周囲結節性異所性灰白質があり、通例は女性に発症することが知られる。これはいわゆる二重皮質疾患のひとつであり、通常の大脳皮質にくわえニューロンのかたまりが大脳の深部の脳室の周囲に認められることが特徴である。このニューロンのかたまりは、本来は脳室の周囲から脳の表面にむけ移動すべきニューロンが移動できずに集積したものと考えられる。そして、この疾患においては Filamin A の変異が報告されている<sup>4)</sup>。Filamin A は X 染色体にコードされるアクチン結合タンパク質である (図2)。女性においては、2本の X 染色体のうち細胞ごとにいずれかが不活性化され一方がはたらく。2本の X 染色体のうち、変異をもつ Filamin A をコードする X 染色体のはたらく約半数のニ

ューロンが脳室の周囲の脳室帯から移動しなかったとすると、この病理像がうまく説明される。そして、この疾患は Filamin A がニューロンの移動に欠かすことのできないタンパク質である証左と考えられる。

Filamin A はタンパク質分解酵素のひとつであるカルパインにより分解されるが、この分解は Filamin A の機能の制御において重要である。筆者らは、Filamin A と結合しカルパインによる Filamin A の分解を促進するタンパク質、すなわち、ニューロンにおいて Filamin A の量を制御しニューロンの移動および移動の途中の形態を制御するタンパク質として、ラットにおいて Filip を同定した<sup>5,6)</sup>。また、マウスにおいて Filip をノックアウトすると、大脳皮質の第2層および第3層の特定のニューロンの配置に異常が認められた<sup>7)</sup>。なお、ヒトにおけるオースログが Filip1 として報告されている。

ラットにおいて Filamin A をノックアウトするとニューロンの移動に障害が認められるが<sup>8)</sup>、マウスにおいてはニューロンの移動に関してヒトと同様な異常は認められないと報告されている<sup>9)</sup>。Filamin A の変異による表現型は多岐にわたり、支持組織、泌尿生殖器系の組織、顔貌の異常などが知られるが<sup>10)</sup>、ニューロンの移動を除けば、Filamin A ノックアウトマウスの表現型とヒトの患者の表現型は類似するという。では、なぜ中枢神経系において、ヒトおよびラットとマウスとのあいだで表現型が異なるのだろうか。その理由として、Filamin A に対し補足的に機能するファミリータンパク質である Filamin B および

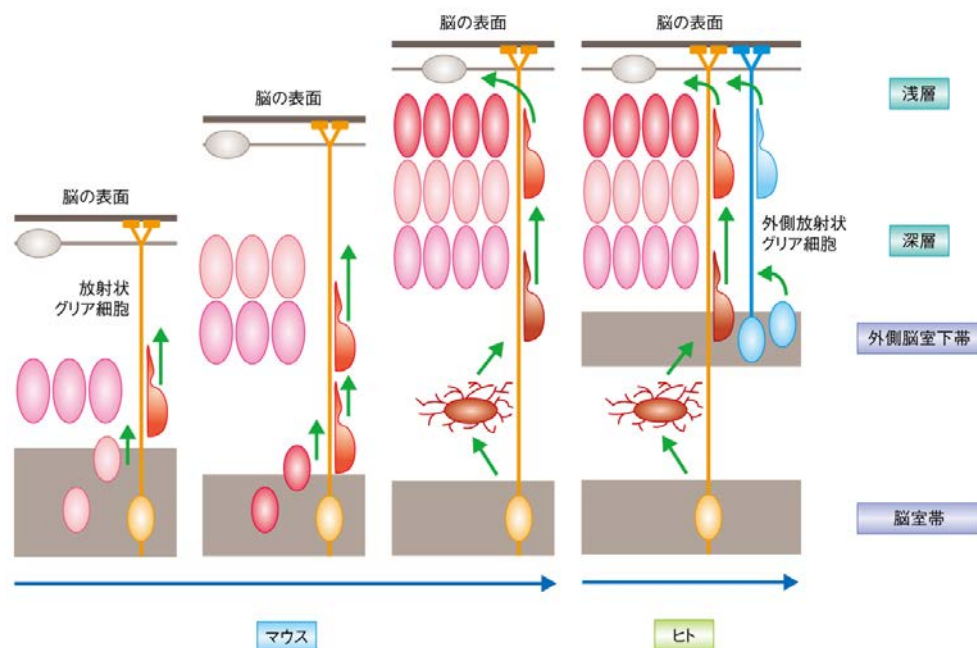


図1 脳室帯から法線の方向に移動するニューロンによる大脳皮質の構築

脳室帯において産生されたニューロンは、放射状グリア細胞からの突起をレールとして脳の表面にむけて法線の方向に将来の大脳皮質の位置まで移動する。ヒトにおいては、ニューロンの移動の途中にあたる外側脳室下帯においてもニューロンが産生され、大脳皮質の形成の後期において外側放射状グリア細胞からの突起をレールとして移動し、将来の大脳皮質の浅層のニューロンになる。

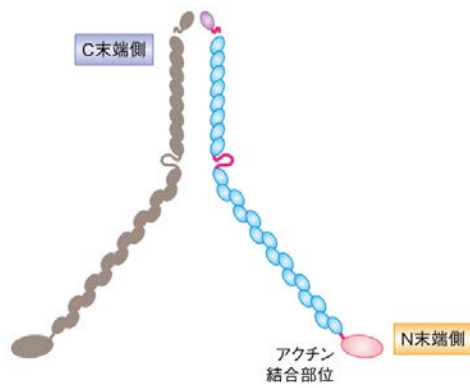


図2 Filamin A の構造

N 末端側にはアクチン結合部位をもつ。C 末端側で相互に結合し、通常は二量体としてはたらく。

Filamin C の種のあいだにおける発現の様式の違いや、ヒトにおいて認められる外側脳室下帯において産生されるニューロンがラットとマウスでは異なる可能性、さらには、このニューロンにおける Filamin A のはたらきの重要性の違いなどが想定される。ただし、それらはいずれも確定したものではない。なお筆者らは、Filip ノックアウトマウスにおいてみのがされがちな特定のニューロンの集団の脳皮質における配置の変異を観察しており<sup>7)</sup>、いっけんすると判別しにくい同様の変化が Filamin A ノックアウトマウスの脳においても生じている可能性は否定できないと考えている。

### 3. Filip 結合タンパク質としてのミオシン IIb

脳の形成期とは異なり、成熟にともない Filamin A の脳における発現量は大きく減少する<sup>11)</sup>。成体の脳においては、血管内皮細胞を除き Filamin A の発現量は胎生期に比べわずかとされる。成体のニューロンにおいて Filamin A の発現が認められたとの報告はあるものの、神経伝達場であるスパイン（棘突起）における発現は明確には認められない<sup>12)</sup>。一方で、Filip は成体においても発現が認められる。そこで筆者らは、Filip は成体において Filamin A 以外のタンパク質を介し機能すると想定し、Filip と結合するタンパク質を探索した。その結果、同じアクチン結合タンパク質であるミオシン IIb が同定された<sup>11)</sup>。

### 4. アクチン線維およびその結合タンパク質

ここで、アクチン線維およびその結合タンパク質について簡単にまとめておく。アクチン線維は細胞の形態や細胞における分子動態の制御の主要な担い手であり、微小管および中間径フィラメントとともに細胞骨格を構成する。神経系においては、神経伝達場であるシナプス、とくに、後シナプス側であるスパインの形態や受容体の動態にかかわり、脳の形成の際にはニューロンの移動やそののちの神経回路の形成において欠かすことのできない役割を担

う<sup>13)</sup>。細胞においては、アクチン線維はさまざまな形状をとりはたらく。たとえば、線維が平行に何本も集まった束化アクチン線維は、上皮細胞においては微絨毛の骨格を構成し、移動する細胞においてはその前面にみられる糸状仮足を裏打ちする。一方、線維どうしが網目状になった場合には、アクチン線維は細胞の移動に重要な葉状仮足の裏打ち構造としてその役割をはたす。これらの形状の変化は、アクチン線維に結合する、いわゆるアクチン結合タンパク質によりもたらされる。160 種以上のアクチン結合タンパク質が知られており、アクチンの重合および脱重合にかかわるタンパク質、アクチン線維の分枝にかかわるタンパク質、アクチン線維の束化にかかわるタンパク質、アクチン線維の架橋にかかわるタンパク質、アクチン線維と膜タンパク質との結合にかかわるタンパク質、アクチン線維の安定化にかかわるタンパク質、アクチン線維と微小管との結合にかかわるタンパク質など、多岐にわたる<sup>14)</sup>。

もっともよく知られたアクチン結合タンパク質はミオシンであろう。ミオシンは骨格筋細胞においてアクチン線維と協同し筋収縮をひき起こす。一般に、ミオシンの N 末端側にはアクチンと結合し ATP の加水分解活性をもつヘッドドメインがある<sup>15)</sup>。ATP の加水分解によりエネルギーを得て、ミオシンはアクチン線維のうえを移動する。ミオシンには 13 種をこえる分子種が存在するが<sup>16)</sup>、機能の解析の進んでいる横紋筋の筋原線維を構成するミオシンはミオシン II に属する。ミオシン II は重鎖、制御軽鎖、必須軽鎖がそれぞれ 2 本ずつ、合計 6 つのサブユニットが重合した六量体としてはたらく（図 3）。さらに、この六量体は相互に重合してミオシン線維を形成する。非筋肉細胞にもミオシン II が認められ、筋肉型のミオシン II からなるミオシン線維と同様に非筋肉型のミオシンからなるミオシン線維にもその両端にヘッドドメインが存在する。

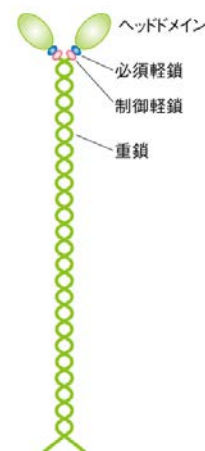


図3 ミオシン II の構造

重鎖、制御軽鎖、必須軽鎖それぞれ 2 本ずつからなる六量体としてはたらく。重鎖の N 末端側のヘッドドメインには ATPase 活性ドメインおよびアクチン結合部位がある。

そして、両端それぞれでアクチン線維と結合し、ATP加水分解により両端に結合したアクチン線維どうしを近づけることができる。この作用により、非筋肉型のみオシン II は細胞のさまざまな活動に応じて細胞の形態を制御する<sup>17)</sup>。

ミオシンとならび長く研究されているアクチン結合タンパク質である Filamin A はアクチン線維どうしの架橋にかかわる (図 4a)。Filamin A はその N 末端側でアクチン線維と結合し、二量体を形成することによりアクチン線維を架橋する<sup>18)</sup>。この架橋により、アクチン線維は網目状の構造をとりゲル状になる。このゲル状の構造は細胞が移動する際に形成される葉状仮足の内部においてしばしば認められ、細胞の移動において重要な機能をはたす。また、Filamin A にはさまざまな細胞内シグナル伝達にかかわるタンパク質が結合することが知られており、足場タンパク質としてもはたらく<sup>10)</sup> (図 4b)。

## 5. ミオシン IIb とニューロンの移動および神経伝達

小脳において非筋肉型のみオシン II は顆粒細胞の移動にかかわるといふ<sup>19)</sup>。ただし、大脳皮質におけるニューロンの移動における意義については明確ではない。大脳皮質にしわが乏しくなる滑脳症の多くは放射状移動の障害のためとされ、半数以上の例が *Lis1* 遺伝子の変異による。*Lis1* は中心体の位置および核の位置の制御をつうじてニューロンの移動に異常をひき起こすが<sup>20)</sup>、最近の研究において、*Lis1* はアクチンおよびミオシンの制御にも関与することが明らかにされている<sup>21)</sup>。*Lis1* 遺伝子の変異のヘテロ接合体マウスにおいては小脳におけるニューロンの移動に異常が認められ、そのニューロンにおいてアクチンおよびミオシンの制御にかかわる低分子 GTPase、とくに RhoA が減少している<sup>21)</sup>。一般に、RhoA は非筋肉型のみオシン II を活性化し、細胞に形態の変化をひき起こし細胞の移動に関与する<sup>22)</sup>。ただし、ミオシン IIb のノックアウトマウスにおいては小脳の低形成および特定の神経核の位置の異常のほかには脳において大きな異常は認め

られない<sup>23)</sup>。このことから、非筋肉型のみオシン II を介するニューロンの移動の機構はすべてのニューロンに共通するものではない可能性が示される。

成体においてミオシン IIb は神経伝達において重要な役割をはたす。細胞における記憶の基盤のひとつとされる長期増強においては、後シナプス部位であるスパインのシナプス側の面にある受容体の数の変化にくわえ、スパインそのものの形態の変化がその基盤とされるが、この形態の変化はミオシン IIb によるところが大きい<sup>24-26)</sup>。成熟したスパインはその上部の体積が大きくマッシュルーム様の形態を示し、ミオシン IIb はその基部に多く局在する<sup>27)</sup>。ミオシン IIb のはたらきを抑制するとスパインの形態は細長く糸状突起様になる。ミオシン IIb の活性度の変化により、おそらくはアクチン線維もかかわり、形態が変化すると考えられる。

## 6. スパインにおける Filip およびミオシン IIb

Filip はミオシン IIb に対し量および機能の 2 つの面で抑制的にはたらく<sup>11)</sup>。Filip をもたない培養細胞に Filip を発現させるとミオシン IIb の量が減少した。さらに、同じく Filip をもたない海馬のニューロンに Filip を発現させると、スパインの基部においてミオシン IIb が減少し、また、ミオシン IIb の局在が明瞭に認められるスパインの数が減少した。Filip は Filamin A に対しては  $Ca^{2+}$  依存性プロテアーゼを活性化させその分解を促進させたが<sup>9)</sup>、ミオシン IIb に対しても類似した機構により作用する可能性が考えられる (図 5)。

一方、ミオシン IIb の重鎖における Filip との結合部位について検討したところ、N 末端側のアクチン結合部位および ATPase 活性ドメインの近傍にあった<sup>11)</sup>。Filip との結合によるミオシン IIb の ATPase 活性の直接の変化は測定されていないが、その結合部位から ATPase 活性に対するなんらかの作用が想定されること、そして、元来は Filip を発現しない海馬のニューロンに Filip を発現させた際のスパインの形態の変化と、ATPase 活性の阻害によりミオ

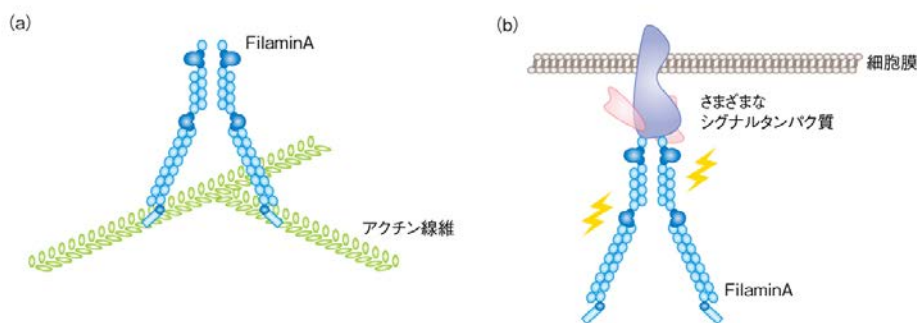


図 4 Filamin A の機能

- (a) 二量体からなる Filamin A は 2 つのアクチン線維と結合しアクチン線維どうしを架橋する。  
 (b) 細胞膜の近傍においては、さまざまなシグナル伝達にかかわるタンパク質の足場タンパク質としてはたらく。

シン II の阻害剤としてはたらくプレビスタチンを投与した際のスパインの形態の変化がよく類似したことより<sup>11)</sup>, Filip がミオシン IIb に対し ATPase 活性を阻害し作用する可能性は高いと考えられる。なお, ミオシンにおいて ATPase 活性を阻害するとアクチンとの結合が障害される。同時に, Filip はミオシン IIb のアクチン結合部位の近傍と結合するため, 立体障害によりアクチンとミオシン IIb の結合が阻害される可能性も考えられる。

脳において Filip の発現は限局的である。前脳においては 大脳皮質, なかでも梨状葉皮質, さらに扁桃体などの 辺縁系の関連部位および腹側線条体に明瞭な発現が認められる。ただし, 海馬に発現は認められない<sup>11)</sup>。この事実から, スパインを構成するタンパク質の組成は均一ではないこと, そのため, スパインの性質は脳の部位ごとに異なることが示唆される。

### 7. Filip と神経伝達および疾病との関連

Filip はスパインの形態のみならずスパインへの NMDA 受容体の局在にかかわる<sup>11)</sup>。Filip を発現させた海馬のニューロンにおいては, スパインにおける NMDA 受容体の局在が減少する。この現象を担う機構の詳細は明らかにされていないが, 樹状突起とスパインをつなぐスパインの基部が一定の役割を担う可能性が想定される。そして, Filip のノックアウトマウスにおいて脳における神経伝達を観察したところ大きく変化していた<sup>11)</sup>。

一方, Filip は統合失調症の患者の前頭葉においてその発現の動態が大きく変化しており, 統合失調症との関連が強く示唆されている<sup>1)</sup>。そして, Filip のみならず, ニューロンの移動にかかわる一連のタンパク質が統合失調症に関与するとも報告されている<sup>1)</sup>。これは, 統合失調症の発症もしくは罹患への脆弱性の真の原因が脳の形成あるいは発達の段階にあるとの考え<sup>2)</sup>を裏づけるとも考えられるが, 同時に, Filip に代表されるように細胞骨格の制

御にかかわるタンパク質は, たんにニューロンの移動にかかわるのみならず, スパインにおける細胞骨格の制御およびそこでの神経伝達と密接に関係する。それゆえ, 脳の形成とスパインにおける神経伝達を完全に独立した事象として扱うことには無理があり, 一方のみに成因をもとめることはやや簡易化がすぎるといえよう。

### おわりに

話はやや飛躍するが, 筋肉の走行がかたちの変化と密接に関係する組織のひとつに瞳孔がある。瞳孔散大筋は瞳孔のまわりを直行して(法線の方に)走り, 瞳孔括約筋は瞳孔のまわりをなぞるように(接線の方に)走る。この異なる走行ゆえに, 同じ筋肉の収縮であっても光量などに応じ瞳孔を拡げたり閉じたりすることが可能になる。筆者らは, 同様のしくみをスパインの基部についても想定できるのでないかと考えている。実際に, アクチン線維およびミオシン線維のスパインの基部における走行を検討すると, 大きく分けて 2 種類の様式があるようである。すなわち, 基部からシナプス側の面に, いわば縦方向に伸びる線維と, 基部を輪状に走る線維である。これらの機能的な意義は異なることが想定されるが, じつは明確にはなっていない。今後, 線維の走行ごとにいかに制御がされているか, とくに, Filip と 2 種類の様式の線維との連関については興味深い。

Filip は生体の発達段階に応じ, いわば結合パートナーを代えてはたらく。すなわち, Filamin A を介しニューロンの移動や形態の制御に, ミオシン IIb を介しスパインの形態および神経伝達の制御にかかわる。従来, アクチン結合タンパク質をその上位で統合するしくみについては明確には概念化されていなかったが, 今後, Filip をはじめとするタンパク質を手がかりとして, 細胞骨格の制御のカスケードが明確に理解されるようになることを期待して

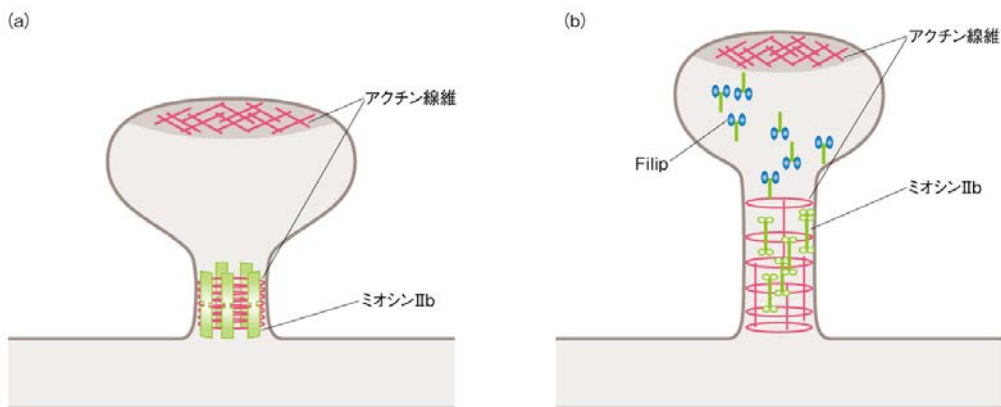


図 5 Filip のスパインにおける機能

- (a) Filip の存在しないスパインにおけるアクチン線維およびミオシン IIb の局在。
- (b) Filip の存在するスパインにおけるアクチン線維, ミオシン IIb, Filip の局在。

いる。同時に、結合パートナーの選択には、単にパートナーの発現量の多寡のみならず精緻な制御機構の存在する可能性は高いと想定され、今後の解明を期待している。

## 文献

- 1) Gulsuner, S., Walsh, T., Watts, A. C. et al.: Spatial and temporal mapping of de novo mutations in schizophrenia to a fetal prefrontal cortical network. *Cell*, 154, 518-529 (2013)
- 2) Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E. et al.: Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320, 539-543 (2008)
- 3) Hansen, D. V., Lui, J. H., Parker, P. R. et al.: Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex. *Nature*, 464, 554-561 (2010)
- 4) Fox, J. W., Lamperti, E. D., Eksioglu, Y. Z. et al.: Mutations in *filamin 1* prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron*, 21, 1315-1325 (1998)
- 5) Nagano, T., Yoneda, T., Hatanaka, Y. et al.: Filamin A-interacting protein (FILIP) regulates cortical cell migration out of the ventricular zone. *Nat. Cell Biol.*, 4, 495-501 (2002)
- 6) Nagano, T., Morikubo, S. & Sato, M.: Filamin A and FILIP (filamin A-interacting protein) regulate cell polarity and motility in neocortical subventricular and intermediate zones during radial migration. *J. Neurosci.*, 24, 9648-9657 (2004)
- 7) Yagi, H., Oka, Y., Komada, M. et al.: Filamin A interacting protein plays a role in proper positioning of callosal projection neurons in the cortex. *Neurosci. Lett.*, 612, 18-24 (2016)
- 8) Carabalona, A., Beguin, S., Palesi-Pocachard, E. et al.: A glial origin for periventricular nodular heterotopia caused by impaired expression of Filamin-A. *Hum. Mol. Genet.*, 21, 1004-1017 (2012)
- 9) Feng, Y., Chen, M. H., Moskowitz, I. P. et al.: Filamin A (FLNA) is required for cell-cell contact in vascular development and cardiac morphogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 19836-19841 (2006)
- 10) Feng, Y. & Walsh, C. A.: The many faces of filamin: a versatile molecular scaffold for cell motility and signalling. *Nat. Cell Biol.*, 6, 1034-1038 (2004)
- 11) Yagi, H., Nagano, T., Xie, M. J. et al.: Filamin A-interacting protein (FILIP) is a region-specific modulator of myosin 2b and controls spine morphology and NMDA receptor accumulation. *Sci. Rep.*, 4, 6353 (2014)
- 12) Noam, Y., Phan, L., McClelland, S. et al.: Distinct regional and subcellular localization of the actin-binding protein filamin A in the mature rat brain. *J. Comp. Neurol.*, 520, 3013-3034 (2012)
- 13) Luo, L.: Actin cytoskeleton regulation in neuronal morphogenesis and structural plasticity. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 18, 601-635 (2002)
- 14) dos Remedios, C. G., Chhabra, D., Kekic, M. et al.: Actin binding proteins: regulation of cytoskeletal microfilaments. *Physiol. Rev.*, 83, 433-473 (2003)
- 15) Sellers, J. R.: Myosins: a diverse superfamily. *Biochim. Biophys. Acta*, 1496, 3-22 (2000)
- 16) Foth, B. J., Goedecke, M. C. & Soldati, D.: New insights into myosin evolution and classification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 3681-3686 (2006)
- 17) Vicente-Manzanares, M., Ma, X., Adelstein, R. S. et al.: Non-muscle myosin II takes centre stage in cell adhesion and migration. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 10, 778-790 (2009)
- 18) van der Flier, A. & Sonnenberg, A.: Structural and functional aspects of filamins. *Biochim. Biophys. Acta*, 1538, 99-117 (2001)
- 19) Solecki, D. J., Trivedi, N., Govek, E. E. et al.: Myosin II motors and F-actin dynamics drive the coordinated movement of the centrosome and soma during CNS glial-guided neuronal migration. *Neuron*, 63, 63-80 (2009)
- 20) Tsai, J. W., Bremner, K. H. & Vallee, R. B.: Dual subcellular roles for LIS1 and dynein in radial neuronal migration in live brain tissue. *Nat. Neurosci.*, 10, 970-979 (2007)
- 21) Sudarov, A., Gooden, F., Tseng, D. et al.: Lis1 controls dynamics of neuronal filopodia and spines to impact synaptogenesis and social behaviour. *EMBO Mol. Med.*, 5, 591-607 (2013)
- 22) Kolega, J.: Asymmetric distribution of myosin IIB in migrating endothelial cells is regulated by a rho-dependent kinase and contributes to tail retraction. *Mol. Biol. Cell*, 14, 4745-4757 (2003)
- 23) Ma, X., Kawamoto, S., Hara, Y. et al.: A point mutation in the motor domain of nonmuscle myosin II-B impairs migration of distinct groups of neurons. *Mol. Biol. Cell*, 15, 2568-2579 (2004)
- 24) Ryu, J., Liu, L., Wong, T. P. et al.: A critical role for myosin IIb in dendritic spine morphology and synaptic function. *Neuron*, 49, 175-182 (2006)

- 25) Rex, C. S., Gavin, C. F., Rubio, M. D. et al.: Myosin IIb regulates actin dynamics during synaptic plasticity and memory formation. *Neuron*, 67, 603-617 (2010)
- 26) Hodges, J. L., Newell-Litwa, K., Asmussen, H. et al.: Myosin IIb activity and phosphorylation status determines dendritic spine and post-synaptic density morphology. *PLoS One*, 6, e24149 (2011)
- 27) Hotulainen, P. & Hoogenraad, C. C.: Actin in dendritic spines: connecting dynamics to function. *J. Cell Biol.*, 189, 619-629 (2010)

## 著者プロフィール

**佐藤 真 (Makoto Sato)**

**略歴:** 1991年 大阪大学大学院医学研究科博士課程 修了, 同年 大阪大学医学部 助手, 1994年 大阪市立大学医学部 助教授, 1998年 福井医科大学 教授を経て, 2013年より 大阪大学大学院連合小児発達学研究科 教授.

**研究テーマ:** 大脳皮質の形成における分子機構および細胞機構, 神経の発達における分子機構および細胞機構.

**抱負:** ニューロコンピューターの世界から, 実際の脳を研究の対象とする医学の領域へとシフトしました. 想像をはるかにこえるしくみではたらく脳の謎を, この手で少しでも解き明かすべく研究に勤しんでいます. あわせて, 得られた知見をベッドサイドへと応用できる日のくることを願っています.

**研究室 URL:** <http://www.anat2.med.osaka-u.ac.jp/>

**八木 秀司 (Hideshi Yagi)**

**略歴:** 1998年 大阪大学大学院医学研究科博士課程 修了, 同年 福井医科大学 助手, 2009年 同 准教授, 2011年 兵庫医科大学 准教授を経て, 2015年より 同 教授.

**研究テーマ:** 神経系において細胞の形態を制御する機構.

**抱負:** 神経系における細胞の形態と機能の関係について, 今後, 解明していきたい.

**研究室 URL:**

<http://www.hyo-med.ac.jp/faculty/course/anatomy1.html>