

輝け次代の担い手たち

発生期大脳皮質における神経細胞のユニークな長距離移動  
～そのメカニズムの細胞生物学的な理解に向けて～

川内 健史

(公益財団法人先端医療振興財団先端医療センター研究所医薬品開発研究グループ、  
慶應義塾大学医学部生理学教室)

はじめに

脳は、動物個体の行動や思考の中枢であり、多数の層構造・神経核・領野から成る複雑な構造を示す。例えば、哺乳類の大脳皮質は、特徴的な6層構造を示し、各層を構成する神経細胞は、それぞれ異なる脳領域に投射し、神経回路網を形成する。この6層構造が乱れると、滑脳症や皮質下帯状異所性灰白質などのてんかんや知的障害を伴う脳疾患が引き起こされることから、神経細胞が適切に配置されることは、脳が正しく機能するために重要な発生段階であることが分かる。

大脳皮質を構成する神経細胞群は、他の脳領域と同様、成体脳で機能している場所とは異なる領域で誕生する。発生期の大脳皮質において、神経前駆細胞は、脳室近辺(脳室帯もしくは脳室下帯)のみに限局して存在するため、そこから誕生した神経細胞が高度に領域化された脳を作り上げるためには、最終配置部位までの長い距離を適切に移動する必要がある。脳室近辺で誕生した神経細胞は、分化と同時に細胞周期から離脱し、まず多極性の形態を示す。その後、1本の太い先導突起を脳の表層側に、軸索を脳室側に形成し、同時に他の突起を退縮させることにより、ロコモーション細胞と呼ばれる双極性の細胞へと形態変化する。ロコモーション細胞は、神経前駆細胞に由来する放射状突起に沿って、脳表層までの長い距離を移動する(図1)。神経細胞移動の大半は、このロコモーション様式の移動であるが、移動の最終段階にな

ると、ターミナル・トランスロケーション様式と呼ばれる放射状突起に依存しない移動様式へと変換する。ターミナル・トランスロケーション様式の移動は短い距離であるが、この時に樹状突起の成熟が開始する。このように、神経細胞は、最終

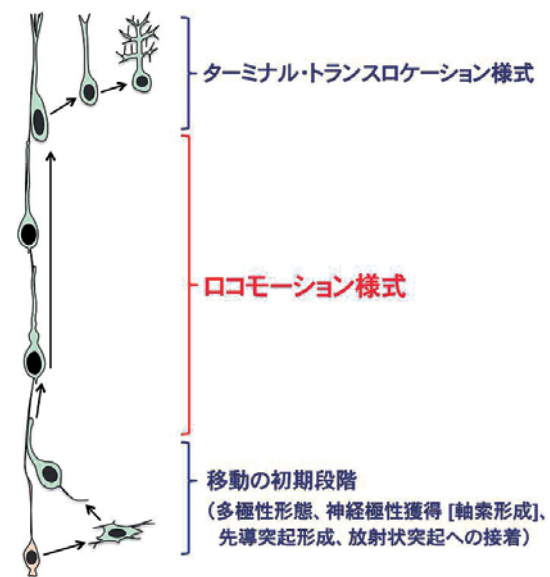


図1 発生期大脳皮質における多段階の神経細胞移動  
神経前駆細胞(薄赤色)から誕生した神経細胞(薄緑色)は、まず多極性の形態を示した後、軸索と先導突起を形成して、神経前駆細胞に由来する放射状突起に接着する(移動の初期段階)。その後、放射状突起に沿って長い距離を移動する(ロコモーション様式の移動)。移動の最終段階においては、放射状突起に依存しない移動様式へと変換し、樹状突起の分岐を開始しながら移動を終了する(ターミナル・トランスロケーション様式の移動)。

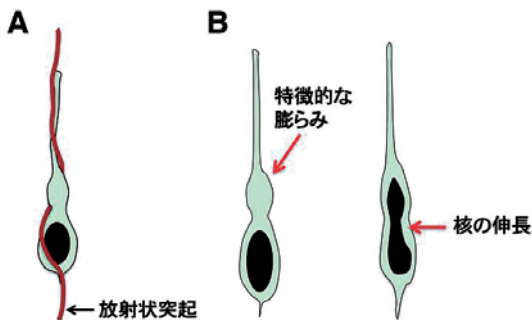


図2 ロコモーション様式の移動の2つの特徴

A. ロコモーション細胞は、放射状突起に沿った「足場細胞依存的な移動」を行う。B. ロコモーション細胞は、移動過程において、先端突起の根元に移動神経細胞特異的な膨らみを形成する。その後、核が細長く伸長し、その膨らみの中へと入り込む。

配置部位までの移動過程において、軸索の伸長や樹状突起の分岐などの神経成熟の一部も同時に行う<sup>1)</sup>。

筆者が神経発生学分野に足を踏み入れた2000年当時、神経細胞移動の研究は、形態学的な解析が主流であり、分子に関する情報は、脳奇形や突然変異マウスを用いた遺伝学的な解析から得られた数種類の遺伝子のみにとどまっておらず、同定された遺伝子についても、それらの遺伝子産物が、多段階の神経細胞移動のどの過程に関わり、どのようにして移動を制御しているのかについては、分かっていなかった。筆者は、細胞生物学・生化学のバックグラウンドをもっていたことから、神経細胞移動のメカニズムを、分子細胞レベルで「神経化学的に」明らかにしたいと考えた。そこで、まず簡便に個体への遺伝子導入を行える子宮内エレクトロポレーション法を確立し、この手法などを用いて、移動の初期段階を制御する分子経路を初めて同定することに成功した<sup>2)~5)</sup>。さらに最近、筆者らが新たに確立した *ex vivo* 阻害剤実験法などを用いて、ロコモーション移動のメカニズムの一端を明らかにした。前者については、すでに「神経化学」誌を含む国内外の総説で紹介していることから<sup>6)7)</sup>、本稿では、神経細胞移動の最も主要な段階であり、しかも大変ユニークな移動様式であるロコモーション移動に焦点を当て、形態的およ

び分子細胞生物学的な観点から、そのメカニズムを紹介したい。

## ロコモーション移動の形態的な特徴

ロコモーション様式の神経細胞移動には、大きく分けて2つの特徴がある。1つ目は、前述の通り、放射状突起と呼ばれる長い突起に沿って移動する点である(図2A)。ロコモーション細胞は、放射状突起に先端突起を巻き付けるようにして接着し、その突起上を脳表層に向かって移動する。このようなロコモーション移動の形態的特徴は、1972年にPasco Rakicによって観察されていたが<sup>8)</sup>、その分子メカニズムは最近までほとんど分かっていなかった(最近明らかとなった分子機構については、次項目で述べる)。

近年のスライス脳組織を用いたタイムラプス観察により、ロコモーション細胞は直線的かつ一方向性に移動することが示されている<sup>9)</sup>。直線的に移動する点については、放射状突起によってガイドされるためであると考えられる。一方、正常の大脳皮質において、ロコモーション細胞が、脳室に向かわずに脳の表層へと一方向性に移動するのは、放射状突起による制御ではなく、神経細胞自身がすでに極性を獲得しているためである可能性が高い。なぜなら、大脳基底核原基で誕生する抑制性の介在神経細胞は、接線方向へと移動して大脳皮質へと到達するが、その後、中間帯から脳室に向かって(興奮性のロコモーション細胞とは反対方向へと)移動した後に脳表層へ向かうことが観察されているからである<sup>10)</sup>。また、抑制性の介在神経細胞は、辺縁帯から皮質板へ侵入する際も、やはり放射状突起に沿って、脳室側に向かって移動する。このように、興奮性のロコモーション移動細胞と抑制性の介在神経細胞は、同じ放射状突起に沿って移動する段階があるにも関わらず、移動方向が反対である場合があることから、放射状突起は、移動神経細胞が移動する道筋を提供するが、どちらの方向に移動するかについては、神経細胞側で規定されていると考えられる。

ロコモーション様式の移動の2つ目の特徴は、

他の細胞にはみられない独特な移動形態を示す点である(図 2B)。ロコモーション細胞は、まず先端突起を伸ばした後に、先端突起の根元に特徴的な膨らみ(Dilation もしくは Swelling と呼ばれる)を形成する。その後、ロコモーション細胞は、核を細長く伸長させ、核が膨らみの中へと入り込む。このように、(1) 先端突起の伸長→ (2) 膨らみの形成→ (3) 核の伸長→ (4) 核の移動という過程を繰り返すことにより、ロコモーション移動が実行されている(図 2B)<sup>11)12)</sup>。

移動過程における核の伸長は、ロコモーション細胞ほど顕著ではないが、線維芽細胞などの非神経細胞においてもわずかに観察される場合がある。しかし、特徴的な膨らみは、静止している神経細胞や、線維芽細胞など他の移動細胞には観察されず、移動神経細胞に特異的な構造体であることが報告されている<sup>12)</sup>。電子顕微鏡を用いた観察により、この膨らみには、豊富な微小管、ゴルジ体、中心体、クラスリン被覆小胞などが含まれることが明らかとなっている<sup>11)~13)</sup>。

なお、基底核原基から大脳皮質へ接線方向に移動する抑制性の神経細胞にもこの膨らみが観察されるが、本稿で主に扱っている興奮性神経細胞の「膨らみ」とは異なり、細胞体から少し離れた場所に形成される。スタンフォード大学の Susan McConnell らが報告した「膨らみ」は、もともとは生後の脳室下帯に由来する移動神経細胞の培養系で発見され、「Dilation」と命名されたが<sup>12)</sup>、これは発生期大脳皮質の興奮性神経細胞の「膨らみ」と形態的によく似ている<sup>14)15)</sup>。これに対して、フランスの Inserm の Christine Metin らが「Swelling」と命名した「膨らみ」は、大脳皮質の抑制性神経細胞において観察されたものである<sup>11)</sup>。これらより、筆者らは、抑制性神経細胞型の膨らみを「Swelling」、興奮性神経細胞型の膨らみを「Dilation」と呼ぶことを提唱しているが、本稿では、まとめて「膨らみ」と記載する。

#### 放射状突起に沿った移動のメカニズム

放射状突起など他の細胞に依存して移動する様

式は、「足場細胞依存的な移動 (scaffold cell-dependent migration)」と呼ばれ、細胞—細胞間接着が重要な役割を果たすのに対して、細胞—基質間接着は必要とされないことが多い<sup>16)</sup>。実際、我々は、ロコモーション細胞と放射状突起の間の接着には、細胞—細胞間接着分子である N-カドヘリンが必要であることを示したが<sup>17)</sup>、主に細胞—基質間の接着を担う  $\beta$ 1-インテグリンの機能抑制を行うと、ターミナル・トランスロケーション様式の移動のみが異常となり、ロコモーション様式の移動には影響がみられない<sup>18)19)</sup>。このことから、ロコモーション様式の移動は、主に放射状突起(足場細胞)に依存しており、周囲の細胞外基質の影響をあまり受けていないことが示唆される。

N-カドヘリンをノックダウンした神経細胞は、移動の初期段階において多極性突起の形成が異常となるが、少なくとも一部の細胞は、短い先端突起を形成する<sup>17)</sup>。しかし、放射状突起への強い接着が阻害され、神経細胞の核と放射状突起の距離が有意に増加する。また、名古屋大学の貝淵らによって、N-カドヘリンをノックダウンした神経細胞は、後方に正しく軸索を伸長することができないことが最近報告された<sup>20)</sup>。N-カドヘリン依存的な放射状突起への接着は、先端突起(接着部位近辺)で RhoA の活性を低下させることにより、細胞の反対側で Rac1 依存的な軸索伸長を促進する。このように、放射状突起への N-カドヘリン依存的な接着は、神経細胞の極性形成の一部に必要であることから、多極性細胞が正しくロコモーション細胞へと変換する過程には、放射状突起からの接着シグナルが必要であると考えられる。

ロコモーション細胞が放射状突起の上を移動するためには、単に放射状突起と接着するだけではなく、その接着がダイナミックに再構築される必要がある。すなわち、まず細胞の後方で、N-カドヘリンという「足」を放射状突起からはずし、さらに前方へ一歩踏み出す(新たな接着を形成する)ことを繰り返さなければ、神経細胞は放射状突起にべったりと引っ付いたまま動くことができない。我々は、N-カドヘリンが、低分子量 G タンパク質 Rab5 依存的なエンドサイトーシス経路に



よって細胞内に取り込まれ、さらに Rab11 依存的なサイクリング経路によって再び細胞膜へと運ばれることが、放射状突起に沿った移動に必須であることを明らかにした<sup>17)</sup>。In vitro において Rab5 をノックダウンすると、N-カドヘリンの細胞表面量が上昇する。さらに、Rab5 を in vivo でノックダウンしたロコモーション細胞は、正常に先導突起を形成し、放射状突起へと接着するが、表層への移動ができなくなる。Rab5 のノックダウンと同時に N-カドヘリンを弱くノックダウンするというレスキュー実験を行うと、神経細胞は表層へと移動できるようになる（表現型がレスキューされる）ことから、Rab5 をノックダウンしたロコモーション細胞が移動できない主要な原因は、N-カドヘリン依存性の細胞接着が強すぎるため、放射状突起からうまく「足」を離すことができないためであると考えられる<sup>17)</sup>。実際、N-カドヘリンの過剰発現を行っても、表層への移動は遅延する<sup>21)</sup>。以上より、ロコモーション細胞は、放射状突起と適度な強さで接着し、一部の接着装置が細胞内輸送経路を介して再構築されることにより、放射状突起に沿って表層へと移動していると考えられる（図4）。

発生期の小脳において、小脳顆粒細胞が、外顆粒層から内顆粒層へと移動する際は、バグマングリアの突起に沿って移動する。小脳顆粒細胞とバグマングリアの間の接着には、アストロクチン（Astn1）が必要であることが、ロックフェラー大学の Mary Hatten らによって報告されている<sup>22)23)</sup>。さらに近年、同グループにより、Astn2 がエンドソームを介した Astn1 の細胞内輸送に関わることが示された<sup>24)</sup>。これらより、脳領域や分子種には違いがあったとしても、突起に沿った足場細胞依存的な移動には、細胞—細胞間接着および細胞内輸送経路を介した接着分子の動態制御という共通のメカニズムがあることが示唆される。

#### 先導突起根元の特徴的な膨らみの形成機構

先述の通り、先導突起の根元の特徴的な膨らみは、微小管が豊富であり、微小管形成中心として

機能する中心体も含まれることが報告されている。ロコモーション様式の移動において、中心体は核に先立って前方へ移動することが知られていることから、中心体は、神経細胞移動に重要な役割を果たすと考えられている。微小管マイナス端モーター分子のダイニン複合体や、ダイニン複合体と結合する滑脳症の原因遺伝子産物 Lis1 の機能抑制を行うと、核と中心体の距離が異常に長くなる<sup>25)</sup>。この時、核の移動は抑制されるが、興味深いことに、先導突起の根元の特徴的な膨らみは正常に形成されることが報告された<sup>15)</sup>。また、先述の通り、基底核原基から大脳皮質へ接線方向に移動する抑制性の神経細胞も、少し形態が異なるが、移動過程において特徴的な膨らみを形成する。抑制性神経細胞において、RhoA のエフェクター分子である mDia1 と mDia3 の遺伝子を同時に欠失させると、中心体の動きは抑制されるが、特徴的な膨らみは形成される<sup>26)</sup>。以上より、中心体は、核の移動には必要であるが、先導突起の根元の特徴的な膨らみの形成には必須ではないと考えられる。

この特徴的な膨らみには、微小管が豊富に存在することから、その形成に微小管が何らかの役割を果たしていることが示唆された。しかし、微小管の重合を阻害すると、神経前駆細胞もしくは神経細胞移動の初期段階でも異常がみられることから、その後起きるロコモーション移動における表現型を解析することは困難であった。実際、多くの細胞骨格制御分子やキナーゼ類を機能抑制すると、神経細胞移動の初期段階（特に多極性から双極性への変換過程）が阻害される（もしくは何も異常がみられない）ことがほとんどであり、特定の分子がロコモーション移動に関与するかどうかを直接的に解析することは困難であった。そこで我々は、スライス培養系を用いた新規の「ex vivo 阻害剤実験法」を確立した<sup>27)</sup>（図3）。この手法は、まず、簡便に個体への遺伝子導入を行える子宮内エレクトロポレーション法を用いて、発生期の大脳皮質に蛍光タンパク質の発現ベクターを導入し、遺伝子導入細胞がロコモーション細胞へと変換し始める時期に脳を取り出してタイムラプス顕

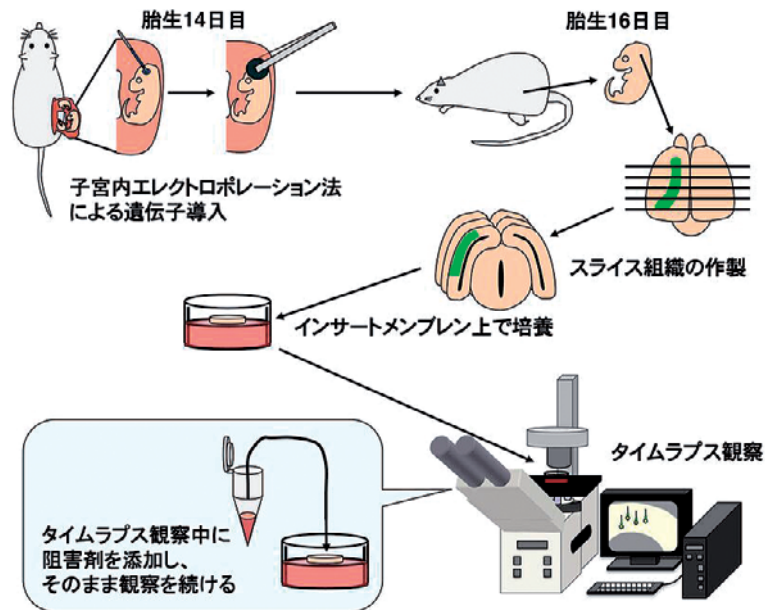


図3 *Ex vivo* 阻害剤実験法の概略図

子宮内エレクトロポレーション法、スライス組織培養法、タイムラプス観察、阻害剤添加実験を組み合わせることにより、ロコモーション様式の移動を直接解析することができる手法。詳細は、本文参照。

顕微鏡下でスライス培養する。スライス組織内を移動する蛍光ラベルされたロコモーション細胞をタイムラプス顕微鏡で観察している途中に、培地中に様々な分子に対する機能阻害剤を添加し、引き続き同じロコモーション細胞を観察することにより、阻害剤添加による移動速度や形態の変化を経時的に解析することができる。我々は、この *ex vivo* 阻害剤実験法を用いて、ロコモーション移動に関与するキナーゼをスクリーニングし、特殊なサイクリン依存性キナーゼである Cdk5 や Src ファミリーキナーゼがロコモーション移動に必要であることを明らかにした<sup>27)</sup>。

Cdk5 は、主に微小管の制御に関与することが知られていたことから、我々は、Cdk5 および微小管の重合がロコモーション移動における特徴的な膨らみの形成に関与するかどうかを、*ex vivo* 阻害剤実験法を用いて検討した<sup>14)</sup>。その結果、Cdk5 の阻害剤である Roscovitine もしくは微小管の重合阻害剤であるノコダゾールを添加することにより、先導突起の根元の膨らみの形成が阻害され、

ロコモーション細胞の移動速度も低下することが分かった(図4)。また、Cdk5 の機能阻害を行うと、ゴルジ体と核の距離が有意に低下することも明らかとなった。これらの結果は、Cdk5 をノックダウンした場合でも再現することができた。ただし、Cdk5 をノックダウンすると、大半の細胞は移動の初期段階で停止してしまうことから、ロコモーション細胞に変換することができたごく少数の細胞のみを解析対象にせざるを得ない。このことから、可能な限りは、ノックダウン実験と *ex vivo* 阻害剤実験法を組み合わせる必要があると考える。

次に我々は、Cdk5 の下流分子の探索を行った。以前に我々は、細胞周期の制御因子である p27<sup>kip1</sup> が、増殖を停止した神経細胞において Cdk5 の基質となり、アクチン細胞骨格の再編成を促進することを示している<sup>3)</sup>。我々は、この Cdk5-p27<sup>kip1</sup> 経路は、多極性細胞の突起形成に必要であることを明らかにしているが、p27<sup>kip1</sup> はロコモーション細胞でも強い発現がみられることから、特徴的な膨ら

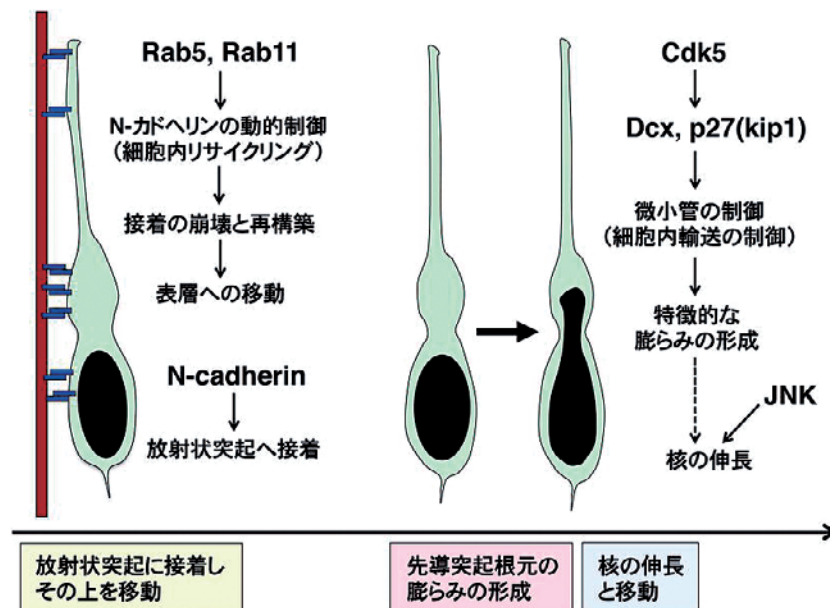


図4 ロコモーション移動の制御機構

ロコモーション移動の特徴である放射状突起に沿った移動 (図の左) と、特徴的な膨らみを伴う神経細胞に特異的な移動様式 (図の右) は、細胞接着・細胞内輸送・細胞骨格が協調的に制御されることにより実行される。詳細は、本文参照。

みの形成において、 $p27^{kip1}$  が何らかの役割を果たしている可能性を検討した。しかし、 $p27^{kip1}$  は酵素活性をもたず、阻害剤も報告されていない。幸い、 $p27^{kip1}$  をノックダウンした細胞は、多極性突起の形成は異常になるものの、多くはロコモーション細胞へと変換できることから、 $p27^{kip1}$  をノックダウンしたロコモーション細胞の動態をタイムラプス顕微鏡で経時的に観察した。その結果、 $p27^{kip1}$  の発現抑制により、特徴的な膨らみの形成が部分的に抑制され、ロコモーション移動の速度も低下することが分かった (図4)<sup>14)</sup>。

しかし、 $p27^{kip1}$  をノックダウンしたロコモーション細胞の表現型は、Cdk5の機能抑制と比較して、軽度であった。Cdk5は、非常に多数の基質をリン酸化することから<sup>28)</sup>、我々は他の基質についても解析を行った。その結果、X連鎖型の滑脳症および皮質下帯状異所性灰白質の原因遺伝子であり、Cdk5によって直接リン酸化を受けるDcxが、先導突起の根元の膨らみの形成に重要な役割を果たすことが分かった。Dcxは微小管結合タン

パク質であるが、Cdk5によってリン酸化されると、微小管への結合能を失うことから、Cdk5によって負に制御されていると考えられる。そこで、Dcxを過剰発現する実験を行ったところ、ロコモーション細胞の突起の膨らみが部分的に抑制され、移動速度が低下することが分かった。反対に、Dcxをノックダウンしても同様の表現型が得られたことから、Cdk5によってDcxの活性が適切に制御されることがロコモーション移動に必要であると考えられる (図4)<sup>14)</sup>。

このように、微小管および微小管の制御因子が特徴的な膨らみの形成に重要な役割を果たすことが明らかとなったが、 $p27^{kip1}$  はアクチン細胞骨格の再編成にも関与する。実際、Zhiheng Xuらによって、POSHおよびRac1を介したアクチン細胞骨格の制御が、特徴的な膨らみの形成に必要であることも報告されている<sup>29)</sup>。これらより、細胞骨格系が協調的に制御されることがロコモーション移動における突起の膨らみの形成に必須であると考えられる。



## 核の形態変化と移動のメカニズム

ロコモーション様式の移動において、先導突起の根元に特徴的な膨らみが形成された後、核が細長く形態変化を起こし、前方へ移動する(図 2B)。特徴的な膨らみの形成に関与する Cdk5、p27<sup>Kip1</sup>、Dcx の機能抑制は、すべて核の伸長と前方への移動も阻害する。この理由として、これらの分子が特徴的な膨らみの形成と核の伸長の両方を独立に制御している可能性と、特徴的な膨らみの形成そのものが核の伸長に必要である可能性が考えられる。我々の *ex vivo* 阻害剤実験を用いた経時的な形態観察により、Cdk5 の機能阻害は、まず核の移動を阻害し、その後に核の形態が丸くなるという結果を得ている。特徴的な膨らみは、移動過程の一部でしか観察されないため解析が困難であるが、阻害剤を添加した後の早い段階で異常がみられる場合が多い。このことから、Cdk5 による核の伸長阻害は、2 次的なものである可能性が示唆される。しかし、Li-Huei Tsai らにより、Cdk5 が、focal adhesion kinase (FAK) の Ser732 のリン酸化を介して、核の伸長を制御しているという結果が報告されている<sup>30)</sup>。現時点では、上記の 2 つの可能性のうちどちらが正しいのかを示す決定打は報告されておらず、今後の研究が待たれる。

以前に我々は、c-jun N-terminal kinase (JNK) が、微小管の安定性の調節を介して、先導突起の形態を制御していることを見いだしている<sup>24)</sup>。興味深いことに、JNK の機能阻害は、先導突起の根元の特徴的な膨らみの断面積には影響を与えないが、核の伸長を阻害することが分かった<sup>14)</sup>。このことから、JNK は、先導突起の根元の特徴的な膨らみと核の伸長という 2 つの細胞現象をつなぐ分子のよい候補であることが示唆される。ただし、JNK の機能阻害は、先導突起の形態を乱すことから、膨らみの形態もややいびつになる。断面積の計測においては有意な差がみられなかったが、JNK が膨らみの形成と何らかの関わりがある可能性は完全には否定できない。

これに対して、核の前方への移動については、前述の通り、中心体の動態制御に関わるダイニン

複合体は、特徴的な膨らみの形成には関与しないが、核の移動において非常に重要な役割を果たすと考えられており、特徴的な膨らみの形成と核移動は、少なくとも一部は分子的に分離できる。核移動のメカニズムについては比較的多くの研究が行われており、以下のようなモデルが提唱されている。まず中心体が前方へ移動することにより、核を取り囲む微小管は、移動方向側がマイナス端になる。その後、ダイニン複合体が、核膜を貫通する SUN1/2 および Nesprin ファミリーのタンパク質を介して核を捉え、ダイニンモーター活性を駆使して核を前方へ移動させる<sup>31)32)</sup>。しかし、小脳顆粒細胞においては、先導突起の根元および核の後方にアクチンの集積がみられ、アクチンとミオシンの張力によって核を押し上げているというモデルも知られている<sup>12)33)</sup>。また、移動中の小脳顆粒細胞において、核が中心体を追い越す像も観察されていることから<sup>34)</sup>、アクチンとミオシンの相互作用も、核の前方への移動に何らかの役割を果たしていることが示唆される。

## おわりに

大脳皮質形成における多段階の神経細胞移動は、神経細胞が適切な層へと配置されるために必須であり、さらに軸索形成など神経成熟も伴う重要な発生段階である。この多段階の神経細胞移動のうち、移動の初期段階における複雑な形態変化の制御機構については、筆者らが初めて報告した JNK-微小管経路を皮切りに、現在では多くの知見が得られている。本稿では、移動の初期段階と比較して、解析が遅れていたロコモーション様式の移動に焦点を当て、その形態的な特徴を紹介し(図 2)、さらに形態的な特徴を制御するメカニズムを分子細胞生物学的な視点から概説した(図 4)。本稿では、放射状突起に沿った移動と、先導突起の根元の特徴的な膨らみを、それぞれ独立して紹介したが、これらの細胞現象の間には何らかの相互作用があると考えられる。例えば、McConnell らは、特徴的な膨らみの中にはクラスリン被覆小胞が多く存在するが、先導突起の先端にはほとんど

観察されないことを報告している<sup>13)</sup>。さらに我々は、クラスリン依存性のエンドサイトーシス経路などの制御に関与する Rab5 の機能抑制により、放射状突起に沿った移動のみならず<sup>17)</sup>、先導突起の根元の特徴的な膨らみの形成も異常になることを明らかにしている<sup>14)</sup>。また、我々は、Cdk5 が、神経細胞において、クラスリン依存性エンドサイトーシスを起点とした細胞内輸送経路のどこか(おそらくは初期エンドソーム近辺)に関与することも示している。これらより、ロコモーション様式の移動が適切に行われるためには、微小管やアクチン細胞骨格の再編成、エンドサイトーシスを起点とする細胞内輸送経路、さらに細胞接着の適切な制御といった、広範囲の細胞現象が協調的に機能することが重要であることが示唆される。また、これらの制御機構を理解するためには、増殖停止細胞における細胞周期関連分子の新たな役割にも注目しなくてはならない<sup>35)</sup>。このように、教科書的には異なる分野である様々な細胞現象を俯瞰した視点で生命現象をみるのが、今後ますます重要になるのではないかと考える。

## 謝 辞

本稿で紹介した研究成果のうち、筆者らが行った研究については、これまで筆者が所属してきた京都大学大学院医学研究科(鍋島陽一研究室・星野幹雄グループ)、慶應義塾大学医学部の解剖学教室(仲嶋一範研究室)および生理学教室(袖崎通介研究室)において、独自の研究プロジェクトの遂行を許可していただくとともに、様々な面で多大なサポートいただいたことにより、成し遂げられたものです。この場を借りて、厚く御礼申し上げます。また、本稿執筆の機会を与えてくださいました広報委員の先生方に心より感謝致します。

## 参考文献

- 1) Kawauchi T. Cellular insights into cerebral cortical development: focusing on the locomotion mode of neuronal migration. *Front Cell Neurosci*, 9, 394 (2015).
- 2) Kawauchi T, Chihama K, Nabeshima Y, Hoshino M. The in vivo roles of STEF/Tiam1, Rac1 and JNK in cortical neuronal migration. *EMBO J*, 22, 4190-4201 (2003).
- 3) Kawauchi T, Chihama K, Nabeshima Y, Hoshino M. Cdk5 phosphorylates and stabilizes p27kip1 contributing to actin organization and cortical neuronal migration. *Nat Cell Biol*, 8, 17-26 (2006).
- 4) Kawauchi T, Chihama K, Nishimura YV, Nabeshima Y, Hoshino M. MAP1B phosphorylation is differentially regulated by Cdk5/p35, Cdk5/p25, and JNK. *Biochem Biophys Res Commun*, 331, 50-55 (2005).
- 5) Yoshizawa M, Kawauchi T, Sone M, Nishimura YV, Terao M, Chihama K, Nabeshima Y, Hoshino M. Involvement of a Rac activator, P-Rex1, in neurotrophin-derived signaling and neuronal migration. *J Neurosci*, 25, 4406-4419 (2005).
- 6) 川内健史. 多極性移動神経細胞とロコモーション移動神経細胞の形態制御. *神経化学*, 48, 13-21 (2009).
- 7) Kawauchi T, Hoshino M. Molecular pathways regulating cytoskeletal organization and morphological changes in migrating neurons. *Dev Neurosci*, 30, 36-46 (2008).
- 8) Rakic P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *J Comp Neurol*, 145, 61-83 (1972).
- 9) Nadarajah B, Brunstrom JE, Grutzendler J, Wong RO, Pearlman AL. Two modes of radial migration in early development of the cerebral cortex. *Nat Neurosci*, 4, 143-150 (2001).
- 10) Nadarajah B, Alifragis P, Wong RO, Parnavelas JG. Ventricle-directed migration in the developing cerebral cortex. *Nat Neurosci*, 5, 218-224 (2002).
- 11) Bellion A, Baudoin JP, Alvarez C, Bornens M, Metin C. Nucleokinesis in tangentially migrating neurons comprises two alternating phases: forward migration of the Golgi/centrosome associated with centrosome splitting and myosin con-



- traction at the rear. *J Neurosci*, 25, 5691-5699 (2005).
- 12) Schaar BT, McConnell SK. Cytoskeletal coordination during neuronal migration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 13652-13657 (2005).
  - 13) Shieh JC, Schaar BT, Srinivasan K, Brodsky FM, McConnell SK. Endocytosis regulates cell soma translocation and the distribution of adhesion proteins in migrating neurons. *PLoS One*, 6, e17802 (2011).
  - 14) Nishimura YV, Shikanai M, Hoshino M, Ohshima T, Nabeshima Y, Mizutani K, Nagata K, Nakajima K, Kawauchi T. Cdk5 and its substrates, Dcx and p27kip1, regulate cytoplasmic dilation formation and nuclear elongation in migrating neurons. *Development*, 141, 3540-3550 (2014).
  - 15) Tsai JW, Bremner KH, Vallee RB. Dual subcellular roles for LIS1 and dynein in radial neuronal migration in live brain tissue. *Nat Neurosci*, 10, 970-979 (2007).
  - 16) Kawauchi T. Cell Adhesion and Its Endocytic Regulation in Cell Migration during Neural Development and Cancer Metastasis. *Int J Mol Sci*, 13, 4564-4590 (2012).
  - 17) Kawauchi T, Sekine K, Shikanai M, Chihama K, Tomita K, Kubo K, Nakajima K, Nabeshima Y, Hoshino M. Rab GTPases-dependent endocytic pathways regulate neuronal migration and maturation through N-cadherin trafficking. *Neuron*, 67, 588-602 (2010).
  - 18) Belvindrah R, Graus-Porta D, Goebbels S, Nave KA, Muller U. Beta1 integrins in radial glia but not in migrating neurons are essential for the formation of cell layers in the cerebral cortex. *J Neurosci*, 27, 13854-13865 (2007).
  - 19) Sekine K, Kawauchi T, Kubo K, Honda T, Herz J, Hattori M, Kinashi T, Nakajima K. Reelin Controls Neuronal Positioning by Promoting Cell-Matrix Adhesion via Inside-Out Activation of Integrin alpha5beta1. *Neuron*, 76, 353-369 (2012).
  - 20) Xu C, Funahashi Y, Watanabe T, Takano T, Nakamuta S, Namba T, Kaibuchi K. Radial Glial Cell-Neuron Interaction Directs Axon Formation at the Opposite Side of the Neuron from the Contact Site. *J Neurosci*, 35, 14517-14532 (2015).
  - 21) Shikanai M, Nakajima K, Kawauchi T. N-cadherin regulates radial glial fiber-dependent migration of cortical locomoting neurons. *Commun Integr Biol*, 4, 326-330 (2011).
  - 22) Adams NC, Tomoda T, Cooper M, Dietz G, Hatten ME. Mice that lack astrotactin have slowed neuronal migration. *Development*, 129, 965-972 (2002).
  - 23) Edmondson JC, Liem RK, Kuster JE, Hatten ME. Astrotactin: a novel neuronal cell surface antigen that mediates neuron-astroglial interactions in cerebellar microcultures. *J Cell Biol*, 106, 505-517 (1988).
  - 24) Wilson PM, Fryer RH, Fang Y, Hatten ME. Astn 2, a novel member of the astrotactin gene family, regulates the trafficking of ASTN1 during glial-guided neuronal migration. *J Neurosci*, 30, 8529-8540 (2010).
  - 25) Tanaka T, Serneo FF, Higgins C, Gambello MJ, Wynshaw-Boris A, Gleeson JG. Lis1 and doublecortin function with dynein to mediate coupling of the nucleus to the centrosome in neuronal migration. *J Cell Biol*, 165, 709-721 (2004).
  - 26) Shinohara R, Thumkeo D, Kamijo H, Kaneko N, Sawamoto K, Watanabe K, Takebayashi H, Kiyonari H, Ishizaki T, Furuyashiki T, Narumiya S. A role for mDia, a Rho-regulated actin nucleator, in tangential migration of interneuron precursors. *Nat Neurosci*, 15, 373-380, S371-S372 (2012).
  - 27) Nishimura YV, Sekine K, Chihama K, Nakajima K, Hoshino M, Nabeshima Y, Kawauchi T. Dissecting the factors involved in the locomotion mode of neuronal migration in the developing cerebral cortex. *J Biol Chem*, 285, 5878-5887 (2010).
  - 28) Kawauchi T. Cdk5 regulates multiple cellular events in neural development, function and dis-

- ease. *Dev Growth Differ*, 56, 335-348 (2014).
- 29) Yang T, Sun Y, Zhang F, Zhu Y, Shi L, Li H, Xu Z. POSH localizes activated Rac1 to control the formation of cytoplasmic dilation of the leading process and neuronal migration. *Cell Rep*, 2, 640-651 (2012).
- 30) Xie Z, Sanada K, Samuels BA, Shih H, Tsai LH. Serine 732 phosphorylation of FAK by Cdk5 is important for microtubule organization, nuclear movement, and neuronal migration. *Cell*, 114, 469-482 (2003).
- 31) Tsai LH, Gleeson JG. Nucleokinesis in neuronal migration. *Neuron*, 46, 383-388 (2005).
- 32) Zhang X, Lei K, Yuan X, Wu X, Zhuang Y, Xu T, Xu R, Han M. SUN1/2 and Syne/Nesprin-1/2 complexes connect centrosome to the nucleus during neurogenesis and neuronal migration in mice. *Neuron*, 64, 173-187 (2009).
- 33) Solecki DJ, Trivedi N, Govek EE, Kerekes RA, Gleason SS, Hatten ME. 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).
- 34) Umeshima H, Hirano T, Kengaku M. Microtubule-based nuclear movement occurs independently of centrosome positioning in migrating neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 16182-16187 (2007).
- 35) Kawauchi T, Shikanai M, Kosodo Y. Extra-cell cycle regulatory functions of cyclin-dependent kinases (CDK) and CDK inhibitor proteins contribute to brain development and neurological disorders. *Genes Cells*, 18, 176-194 (2013).