

1 論文表題 Title

2 細胞骨格・分子モーターの異常と精神疾患：統合失調症と自閉スペクトラム症を中心に

3 Abnormalities in Cytoskeleton and Molecular Motors in Psychiatric Disorders: Focus on Schizophrenia and Autism  
4 Spectrum Disorder

5

6 短縮表題 Abbreviated Title

7 統合失調症と ASD における細胞骨格・分子モーター異常

8 Cytoskeletal and Motor Abnormalities in Schizophrenia and ASD

9

10 著者名 Authors

11 樋口 浩輝<sup>1,2</sup>、中村 賢佑<sup>1,2</sup>、久保 明澄<sup>1,3</sup>、左中 彩恵<sup>1,2</sup>、神谷 沙羅<sup>1,4</sup>、佐々木 哲也<sup>1,4,5\*</sup>

12 Koki Higuchi<sup>1,2</sup>, Kenyu Nakamura<sup>1,2</sup>, Asumi Kubo<sup>1,3</sup>, Sae Sanaka<sup>1,2</sup>, Sara Kamiya<sup>1,4</sup>, Tetsuya Sasaki<sup>1,4,5\*</sup>

13

14 <sup>1</sup> Laboratory of Anatomy and Neuroscience, Department of Biomedical Sciences, Institute of Medicine,  
15 University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

16 <sup>2</sup> College of Medicine, School of Medicine and Health Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai,  
17 Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

18 <sup>3</sup> College of Biology, School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai,  
19 Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

20 <sup>4</sup> Master's Program of Frontier Medical Sciences, Degree Program of Comprehensive Human Sciences,  
21 Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki  
22 305-8577, Japan

23 <sup>5</sup> PhD Program of Neurosciences, Degree Program of Comprehensive Human Sciences, Graduate School of  
24 Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

25

26

27

28 **\* Corresponding author**

29 Tetsuya Sasaki

30 Laboratory of Anatomy and Neuroscience, Department of Biomedical Sciences, Institute of Medicine, University of  
31 Tsukuba.

32 D401, General Research Building, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

33 Tel.: +81 29 853 8333

34 Fax: +81 29 853 8333

35 E-mail: tsasaki@md.tsukuba.ac.jp

36

37

## 1 要旨

2 精神疾患の病態メカニズムの解明は、精神医学研究の重要な課題である。近年、神経細胞の構造と機能を制  
3 御する細胞骨格と分子モーターの異常が、統合失調症や自閉症スペクトラム障害(ASD)などの精神疾患の発症  
4 に関与している可能性が注目されている。微小管、アクチンフィラメント、中間径フィラメントからなる細胞骨格、お  
5 よびキネシン、ダイニン、ミオシンなどの分子モーターは、神経発達、シナプス形成、神経伝達に重要な役割を果  
6 たしている。統合失調症では、微小管関連タンパク *MAP2* の発現低下や *DISC1* 遺伝子の異常が報告されており、  
7 これらは樹状突起の形態異常や神経発達障害につながると考えられる。また、KIF17 や KIF1A などの分子モー  
8 ターの異常が、シナプス可塑性の異常を引き起こす可能性が指摘されている。ASD においては、*Myosin Id* がリス  
9 ク遺伝子として同定され、樹状突起スパインに局在することが明らかになっている。さらに、SHANK3 や CYFIP1 な  
10 どのアクチン関連タンパクの異常が、シナプス機能障害を引き起こすことが示されている。これらの知見は、精神  
11 疾患が複数の細胞骨格・分子モーター関連タンパク質の異常によって生じる複雑な病態であることを示唆してい  
12 る。今後は、個々のタンパク質の機能解明とともに、グリア細胞を含めた包括的な研究アプローチが求められる。  
13 これらの研究の進展は、精神疾患の病態メカニズム理解を深め、新たな治療戦略の開発につながる可能性があ  
14 る。

15

## 16 Abstract

17 Elucidating the pathophysiological mechanisms of mental disorders remains a critical challenge in psychiatric  
18 research. Recent studies have highlighted the potential involvement of cytoskeletal and molecular motor  
19 abnormalities in the development of mental disorders such as schizophrenia and autism spectrum disorder (ASD).  
20 This review synthesizes the latest findings on the relationship between cytoskeletal and molecular motor  
21 abnormalities and mental disorders. The cytoskeleton, composed of microtubules, actin filaments, and intermediate  
22 filaments, along with molecular motors such as kinesins, dyneins, and myosins, plays crucial roles in  
23 neurodevelopment, synapse formation, and neurotransmission. In schizophrenia, decreased expression of the  
24 microtubule-associated protein *MAP2* and abnormalities in the *DISC1* gene have been reported, potentially leading  
25 to dendritic morphological abnormalities and neurodevelopmental disorders. Additionally, abnormalities in  
26 molecular motors such as KIF17 and KIF1A have been implicated in synaptic plasticity disturbances. In ASD, *Myosin*  
27 *Id* has been identified as a risk gene, with its localization in dendritic spines recently elucidated. Furthermore,  
28 abnormalities in actin-related proteins such as SHANK3 and CYFIP1 have been shown to cause synaptic dysfunction.  
29 These findings suggest that mental disorders arise from complex pathologies involving multiple cytoskeletal and  
30 molecular motor-related protein abnormalities. Future research should focus on elucidating the functions of  
31 individual proteins and adopting a comprehensive approach that includes glial cells. Advances in this field may  
32 deepen our understanding of the pathophysiological mechanisms of mental disorders and potentially lead to the  
33 development of novel therapeutic strategies.

34 **Keywords:** Cytoskeleton, Molecular motors, Schizophrenia, Autism Spectrum Disorder, Microglia

## 1. はじめに

神経細胞は、その特異な形態と機能を維持するために、高度に組織化された細胞骨格システムを有している。この細胞骨格システムは、主に微小管、アクチンフィラメント、中間径フィラメントから構成され、神経細胞の発達、極性形成、軸索・樹状突起の伸長、シナプス形成など、様々な過程に関与している (1)。さらに、これらの細胞骨格に沿って物質輸送を行う分子モーター、特にキネシンスーパーファミリータンパク質 (KIFs) も、神経細胞の機能維持に不可欠な役割を果たしている (2,3)。近年の研究により、細胞骨格や分子モーターの異常が、統合失調症や自閉症スペクトラム障害 (ASD) をはじめとする様々な精神疾患の病態に深く関与していることが明らかになってきた (4,5)。本総説では、細胞骨格と分子モーターの基本的な機能を概説し、これらの異常が精神疾患、特に統合失調症と ASD の病態にどのように関与しているかについて、最新の知見を交えて解説する。

10

## 11 2. 統合失調症と ASD-共通点と相違点-

12 統合失調症と ASD は、どちらも社会的相互作用に困難を示すが、ASD では幼少期から社会的スキルの発達に遅れが見られるのに対し、統合失調症では発症前は通常の社会的機能を持っていることが多く、症状の進行に伴い社会性の問題が生じる。感覚処理の異常も両者に見られるが、ASD では特定の刺激に対する一貫した過敏性や鈍感性が特徴的である一方、統合失調症では幻覚や妄想に関連した感覚の歪みが主で、状態によって変動することがある。

17 認知機能の面では、ASD は情報の詳細への注目と全体像の把握の困難さが特徴的である一方、統合失調症では思考の乱れや注意力の低下が顕著で、症状の変動に伴い認知機能も変化する。遺伝的要因は両障害に関与しているが、ASD ではより強い遺伝的影響が示唆されている。発症時期と経過に関しては、ASD が幼児期から症状が現れ生涯にわたって続くのに対し、統合失調症は通常青年期から成人初期に発症し、急性期と寛解期を繰り返す。

22 ASD では特定の興味や日課への強い固執が特徴的である一方、統合失調症では妄想や幻覚に基づく行動の反復が見られることがある。治療アプローチも大きく異なり、ASD では行動療法やソーシャルスキルトレーニングが中心となるのに対し、統合失調症では抗精神病薬による薬物療法が主体となる。言語とコミュニケーションの面でも違いがあり、ASD では言語発達の遅れや特異性が見られることがあるのに対し、統合失調症では思考障害による言語の乱れが特徴的である。個人差が大きいため、症状の現れ方は人によって異なる場合があることを念頭に置く必要がある

28

## 29 3. 統合失調症と ASD の病態生理

30 統合失調症と ASD の病態生理には、いくつかの共通点がみられる。両障害とも複雑な神経発達障害であり、脳構造と機能に影響を与える。神経伝達物質の異常が両障害で観察される。特にドーパミンとグルタミン酸系の機能異常が注目されている。統合失調症ではドーパミン仮説が長く支持されてきたが、ASD でもドーパミン系の異常が報告されている。グルタミン酸系の機能異常も両障害で認められ、シナプス形成や神経可塑性に影響を与える可能性がある (6)。

1 脳の構造的異常も両疾病に共通して観察される。特に前頭前皮質、側頭葉、扁桃体などの領域で灰白質や  
2 白質の変化が報告されている。これらの構造的変化は、社会的認知や情動処理などの機能に影響を与える可能  
3 性がある。脳の機能的結合の異常も両障害で指摘されている。fMRI 研究により、安静時や課題遂行時の脳領域  
4 間の機能的結合パターンに特異性がみられることが分かっている。特にデフォルトモードネットワークの異常が両  
5 障害で報告されており、自己参照処理（自分自身に関連する情報を処理することを指す。自己意識を探  
6 索する上で必要とされる）や社会的認知に影響を与える可能性がある (7)。

7 両障害とも多因子遺伝であり、複数の遺伝子が関与している。特に神経発達、シナプス形成、神経伝達に関わ  
8 る遺伝子の変異が両障害で報告されている。例えば、*SHANK3* や *NRXN1* などの遺伝子は両障害のリスク因子と  
9 して知られている (5)。近年、炎症や免疫系の異常が注目されている。母体の免疫活性化が胎児の脳発達に影  
10 響を与え、後の精神疾患リスクを高める可能性が示唆されている (8)。また、ミクログリアの活性化やサイトカインレ  
11 ベルの変化など、神経炎症の指標が両障害で報告されている (9)。

12 統合失調症とASDの表現型や経過、治療反応性などに明確な違いがあり、それぞれの障害に特異的な病態  
13 メカニズムも存在する。個人差も大きいため、一般化には注意が必要である。今後の研究により、両障害の病態  
14 生理の共通点と相違点がさらに明らかになることが期待される。

15

#### 16 4. 神経系における細胞骨格の役割

17 神経細胞の細胞骨格、特に微小管は、単なる構造支持の役割だけでなく、分子モーターによる物質輸送の「レ  
18ール」としても機能している。廣川らの研究により、神経細胞内では微小管に沿って多種多様な小胞や細胞小器  
19 官が輸送されていることが明らかになっている (10)。

20 微小管は、 $\alpha$ -チューブリンと  $\beta$ -チューブリンのヘテロダイマーが重合して形成される中空の管状構造である。  
21 神経細胞において微小管は、軸索と樹状突起の伸長と維持、細胞内物質輸送のルール、神経伝達物質を含む  
22 シナプス小胞の輸送、細胞分裂時の染色体分配などの重要な役割を果たしている (11-13)。特に、微小管の動  
23 的不安定性(重合と脱重合の繰り返し)は、神経細胞の可塑性に重要な役割を果たしていることが示されている  
24 (14)。

25 アクチンフィラメントは、球状アクチン(G-アクチン)が重合して形成される二重らせん構造である。神経細胞に  
26 おけるアクチンフィラメントの主な役割として、成長円錐の形成と軸索ガイダンス、樹状突起スパインの形成と可塑  
27 性、シナプス前終末の構造維持、局所的なタンパク質合成の制御などが挙げられる (15,16)。アクチンフィラメント  
28 の動的な再編成は、シナプス可塑性や記憶形成に重要であることが明らかになっている (17)。

29 中間径フィラメントは、様々なタイプのタンパク質から構成される繊維状構造である。神経細胞では主にネスチ  
30 ン、ビメンチン、ニューロフィラメントが重要な役割を果たしている (18)。中間径フィラメントの主な機能として、細  
31 胞の構造的安定性の提供、軸索の直径の制御、神経細胞の分化と成熟の制御などが挙げられる (18,19)。

32

#### 33 5. 神経細胞における分子モーターの役割

34 分子モーターは、ATP 加水分解のエネルギーを利用して細胞骨格に沿って物質を輸送するタンパク質複合体

1 である。神経細胞で重要な役割を果たす主な分子モーターには、キネシン、ダイニン、ミオシンがある。

2 キネシンスーパーファミリータンパク質 (KIFs) は、主に微小管のプラス端方向 (細胞体から末端方向) への輸送  
3 を担っている (20)。廣川らの研究により、ヒトおよびマウスにおいて 45 個の KIF 遺伝子が同定され、それぞれが  
4 特異的な積荷を輸送することが明らかになっている (11)。神経細胞における KIFs の主な機能として、シナプス小  
5 胞や神経伝達物質受容体の順行性輸送、ミトコンドリアの輸送、mRNA の局所的輸送、神経栄養因子の輸送など  
6 が挙げられる (21-23)。KIF1A、KIF5、KIF17 などが神経細胞の機能に重要であることが示されている (10)。

7 ダイニンは、主に微小管のマイナス端方向 (末端から細胞体方向) への輸送を担っている (24)。神経細胞にお  
8 けるダイニンの主な機能として、シナプス小胞や神経伝達物質受容体の逆行性輸送、細胞内小器官の輸送、神  
9 経栄養因子シグナルの逆行性輸送、軸索再生時の物質輸送などが挙げられる (25-28)。

10 ミオシンは、主にアクチンフィラメントに沿った物質輸送を担っている (29)。神経細胞に発現するミオシンは多数  
11 存在し、多種多様なカーゴの輸送およびアクチン構造の調節によってシナプス機能に影響を与えることが明らか  
12 になっている。神経細胞におけるミオシンの主な機能として、樹状突起スパインの形態制御、シナプス小胞の局  
13 所的な移動、成長円錐の運動制御、シナプス可塑性の制御などが挙げられる (30-33)。特に、ミオシン II、ミオシ  
14 ン V、ミオシン VI が神経細胞の機能に重要な役割を果たしていることが明らかになっている。

15

## 16 5. 統合失調症における細胞骨格・分子モーターの異常

17 統合失調症は、幻覚、妄想、認知機能障害などを特徴とする精神疾患である。近年の研究により、統合失調症  
18 患者の脳において細胞骨格や分子モーターの異常が報告されており、これらが病態に深く関与していることが示  
19 唆されている。

20 微小管関連タンパク質の異常として、MAP2 (Microtubule-Associated Protein 2) の発現低下が統合失調症患者  
21 者の前頭前皮質や海馬で報告されている (34,35)。MAP2 は樹状突起の形成と維持に重要な役割を果たすため、  
22 その発現低下は樹状突起の形態異常や機能障害につながると考えられる。また、統合失調症の感受性遺伝子と  
23 して同定された *DISC1* (*Disrupted in Schizophrenia 1*) は、微小管の安定化や細胞内輸送に関与しており、その機  
24 能異常は神経発達や神経可塑性の障害を引き起こすと推測される (36,37)。

25 アクチン関連タンパク質の異常として、WAVE (WASP-family verprolin homologous protein) 複合体の構成要素  
26 である CYFIP1、NCKAP1、WASF1 の発現異常が統合失調症患者の死後脳研究で報告されている (38)。WAVE  
27 複合体はアクチン重合を制御し、樹状突起スパインの形成に関与するため、その異常はシナプス機能障害を引  
28 き起こすと考えられる (39)。さらに、統合失調症患者の前頭前皮質でカルポニン 3 の発現増加が報告されている  
29 (40)。Calponin-3 はアクチン結合タンパク質であり、その発現増加はアクチン細胞骨格の異常な安定化につな  
30 ぐると推測される (41)。

31 中間径フィラメントの異常として、GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) の発現増加が統合失調症患者の前頭  
32 前皮質や海馬で報告されている (42)。GFAP はアストロサイトの主要な中間径フィラメントであり、その発現増加は  
33 神経炎症や神経保護反応を反映していると考えられる (43)。

34 分子モーターの異常としては、KIF17 タンパク質レベルの減少が統合失調症患者の死後脳研究で報告されて

1 いる (44)。KIF17 は NMDA 受容体サブユニット NR2B の輸送に関与しており、その機能異常はシナプス可塑性  
2 の障害を引き起こすと推測される (45)。また、KIF1A 遺伝子の特定の SNP(一塩基多型)が統合失調症のリスク  
3 因子として同定されている (46)。KIF1A はシナプス小胞の輸送に関与しており、その機能異常は神経伝達効率  
4 の低下につながる (47)。さらに、最近の研究により、KIF3B 遺伝子の変異が統合失調症様の表現型をマウスに  
5 引き起こすことが報告されている (48)。KIF3B は、NMDA 受容体サブユニット NR2A の輸送に関与しており、その  
6 機能異常は NMDA 受容体シグナリングの障害を引き起こす。これらの知見は、統合失調症における NMDA 受容  
7 体機能低下仮説を支持するものであり、分子モーターの異常が直接的に統合失調症の病態に関与していること  
8 を示唆する。

9     ダイニン関連では、DYNC1H1(Dynein Cytoplasmic 1 Heavy Chain 1)遺伝子の希少変異が統合失調症患者  
10 で同定されている (49)。DYNC1H1 はダイニン複合体の主要構成要素であり、その機能異常は軸索輸送の障害  
11 につながると推測される (50)。ミオシン関連では、MYO16(Myosin XVI) 遺伝子の希少変異が統合失調症患者で  
12 同定されている (51)。MYO16 は神経細胞の移動と樹状突起の形成に関与しており、その機能異常は神経回路  
13 形成の障害につながる。

14     これらの細胞骨格・分子モーターの異常は、シナプス形成と可塑性の障害、神経伝達物質受容体の局在異常、  
15 神経発達の異常、神経回路の機能不全、認知機能障害など、統合失調症の様々な病態に関与していると考えら  
16 れる。

17

## 18 6. ASD における細胞骨格・分子モーターの異常

19     ASD は、社会的コミュニケーションの障害と限局的・反復的な行動を特徴とする発達障害である。近年の研究  
20 により、ASD 患者の脳において細胞骨格や分子モーターの異常が複数報告されている。

21     *Myosin ID (MYO1D)* は、ASD のリスク遺伝子として同定されている (52)。我々は、EGFP 融合ミオシン Id を培  
22 養神経細胞に発現させ、樹状突起スパインに集積することを見出した (53)。さらに、この局在には TH1 (Tail  
23 Homology 1)ドメインが重要であることが分かった。TH1 ドメインを欠損させた MYO1D は、樹状突起への局在が  
24 阻害され、樹状突起スパインへの集積も減弱することが示された。これらの知見は、MYO1D が樹状突起スパイン  
25 でアクチンフィラメントと相互作用し、興奮性シナプス伝達の調整に関与していることを強く示唆している。その機  
26 能異常が ASD の病態に寄与すると考えられる。また、MYO1D の TH1 ドメインは、N-アセチルアスパラギン酸  
27 (NAA)アシル化酵素であるアスパルトアシラーゼの C 末端と相互作用することが報告されている (54)。NAA は哺  
28 乳類の脳に高濃度で存在しており、ASD の児童において定型発達児と比較して NAA の低下が観察されている  
29 (55)。この点からも、*MYO1D* と ASD との関連が示唆される。

30     Myosin IXb は、RhoA 活性を制御し、大脳皮質神経細胞における樹状突起形態形成に関与することが知られ  
31 ており (56)、その変異が ASD リスクに影響を及ぼすことが示唆されている (5)。さらに、コホート研究によって、ミ  
32 オシン XVI と ASD との関連が報告されている (57)。Myosin XVI は神経細胞の移動と樹状突起の形成に関与し  
33 ており、その機能異常は神経回路形成の障害につながると考えられる。

34     *SHANK3(SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3)* 遺伝子の変異は ASD の主要な原因の一つとして知られ

1 ている (58)。SHANK3 は後シナプスのアクチン細胞骨格の組織化に関与しており、その機能異常は樹状突起ス  
2 パインの形成不全とシナプス機能障害を引き起こす (59)。CYFIP1(*Cytoplasmic FMR1-interacting protein 1*) 遺  
3 伝子の重複や欠失も ASD のリスク因子として報告されている (60)。CYFIP1 は WAVE 複合体の構成要素であり、  
4 アクチン重合の制御に関与している。その異常は樹状突起スパインの形態異常につながると考えられる (61)。

5 *TUBG1*( $\gamma$ -*Tubulin*) 遺伝子の希少変異が ASD 患者で同定されている (62)。 $\gamma$ -Tubulin は微小管形成の開  
6 始点として機能し、その異常は神経細胞の極性形成や移動に影響を与えると考えられる (63)。*ASPM*(*Abnormal*  
7 *Spindle-like Microcephaly-associated protein*) 遺伝子の変異も ASD のリスク因子として報告されている (64)。  
8 ASPM は神経幹細胞の分裂と分化に重要な役割を果たし、その機能異常は大脳皮質の形成異常につながると  
9 推測される (65)。

10 *KIF1A* 遺伝子の希少変異が ASD 患者で報告されている (66)。KIF1A はシナプス小胞の輸送に重要な役割を  
11 果たしており、その機能異常はシナプス伝達効率の低下を引き起こす (67)。KIF5C 遺伝子の変異も ASD のリス  
12 ク因子として同定されている。KIF5C は神経細胞の極性形成や軸索伸長に関与しており、その機能異常は神経  
13 回路形成の障害につながると推測される (68)。これらの細胞骨格・分子モーターの異常は、ASD の病態に以下  
14 のような形で関与していると考えられる。1) シナプス形成と可塑性の障害:SHANK3 や CYFIP1 の異常は、樹状  
15 突起スパインの形成不全やシナプス機能障害を引き起こし、神経回路の正常な発達と機能を妨げる。2) 神経回  
16 路の構造的・機能的異常:KIF5C や DYNC1H1 の機能異常は、軸索輸送や神経細胞移動の障害を通じて、神経  
17 回路の形成に影響を与える。3) 神経細胞の移動と軸索ガイダンスの異常:MYO9B の異常は、神経細胞の適切  
18 な配置や軸索の正確な伸長を妨げ、脳の構造的異常につながる。4) 大脳皮質の層構造形成の異常:ASPM の  
19 機能異常は、神経幹細胞の分裂と分化に影響を与え、大脳皮質の正常な層構造形成を妨げる。5) 情報処理の  
20 効率低下、すなわち KIF1A や KIF5C の異常によるシナプス小胞輸送の障害は、神経伝達効率の低下を引き起  
21 こし、情報処理能力に影響を与える。これらの知見は、ASD の病態が単一の要因ではなく、複数の細胞骨格・分  
22 子モーター関連タンパク質の異常が複雑に絡み合っていることを示唆している。

23

## 24 7. ミクログリアの細胞骨格・分子モーターと精神疾患

25 近年の研究により、神経細胞だけでなくグリア細胞の細胞骨格や分子モーターの異常も精神疾患の病態に関  
26 与している可能性が示唆されている。特に、脳内の免疫担当細胞であるミクログリアの活性化過程における細胞  
27 骨格の再編成が、精神疾患の病態に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。

28 ミクログリアは、脳内の炎症や損傷に応答して活性化し、その形態を大きく変化させる。Rosito et al. (2023)と  
29 Adrian et al. (2023)の研究は、この活性化過程における微小管細胞骨格の劇的な再編成を詳細に描写している  
30 (69,70)。静止状態のミクログリアでは、微小管は細胞全体に分散した非中心体性の配置を示すが、活性化に伴  
31 い、中心体を中心とした放射状の配置へと再編成される。この変化により、ミクログリアはラミファイド形態から、より  
32 丸みを帯びたアメボイド形態(活性型)へと変化する。

33 活性化ミクログリアでは、微小管の重合が促進され、その安定性が増加する。これは、微小管結合タンパク質  
34 MAP4 の活性化や Stathmin 1 (*STMN1*)の減少によって制御されている。さらに、活性化過程で中心体が成熟し、

1  $\gamma$ -Tubulin などの微小管形成因子が集積する。これにより、中心体が主要な微小管形成中心として機能する。同  
2 時に、ゴルジ体を起点とする非中心体性の微小管形成が減少し、これは AKAP9 などのゴルジ体関連タンパク質  
3 の発現低下によって制御されている。

4 ミクログリアの活性化過程における細胞骨格再編成の上流制御因子として Cdk1(サイクリン依存性キナーゼ 1)  
5 がどうていされている。Cdk1 の活性化は、MAP4 のリン酸化制御を介した微小管安定化、STMN1 のリン酸化とそ  
6 れに続く分解を介した微小管重合の促進、そして中心体の成熟と微小管形成中心としての機能強化を引き起こ  
7 す。これらの変化は、活性化ミクログリアにおける炎症性サイトカインの効率的な分泌に寄与していると考えられる。

8 ミクログリアの活性化と、それに伴う細胞骨格の再編成は、様々な精神疾患の病態と関連する。アルツハイマー  
9 病では、アミロイド  $\beta$  や異常タウタンパク質の蓄積に応答したミクログリアの活性化が、病態の進行に関与している。  
10 細胞骨格の再編成は、これらの異常タンパク質の貪食や炎症性メディエーターの分泌を制御しているのかもしれ  
11 ない。統合失調症患者や ASD 患者の死後脳では、ミクログリアの活性化が報告されており、細胞骨格の異常な  
12 再編成が、シナプス刈り込みや神経回路の発達や維持に影響を与え、症状の発現に寄与していると考えられる。

13 ミクログリアの細胞骨格再編成を標的とした治療戦略が、新たな精神疾患治療法の開発につながる。Adrian et  
14 al. (2023)の研究は、Cdk1 阻害剤がミクログリアの活性化を抑制し、炎症性サイトカインの分泌を減少させることを  
15 示しており、過剰な神経炎症を伴う精神疾患の治療に応用できると期待される。また、微小管の重合や安定性を  
16 調節する薬剤が、ミクログリアの活性化を制御し、病的な神経炎症を抑制しうる。中心体とゴルジ体のバランスを  
17 調節することで、ミクログリアの形態と機能を制御し、病態の進行を抑制できる可能性がある。

18

## 19 6. 結論と今後の展望

20 細胞骨格・分子モーターの異常、特に KIFs やミオシンファミリーの機能異常は、統合失調症や ASD をはじめ  
21 とする精神疾患の病態に深く関与していることが明らかになってきた。これらの異常は、神経発達、シナプス形成、  
22 神経伝達、神経可塑性など、脳の様々な機能に影響を与えており、精神疾患に特徴的な症状や認知機能障害  
23 の基盤となっていると考えられる。Myosin Id の樹状突起スパインへの局在とその機能に関する新たな知見は、  
24 ASD の病態メカニズムの理解を深める手がかりとなる。私たちの研究室では、Myosin Id の機能解析をさらに進め、  
25 ASD の発症メカニズムとの関連を詳細に解明することを計画している。また、KIFs による神経伝達物質受容体や  
26 シナプス小胞の輸送機構の解明は、精神疾患の病態理解に新たな視点をもたらしている (71)。個々の KIFs の  
27 機能と精神疾患との関連をより詳細に解明し、それに基づいた新たな治療戦略の開発が期待される。

28 さらに、グリア細胞、特にミクログリアの細胞骨格・分子モーターの異常が精神疾患の病態に深く関与している  
29 ことが明らかになってきた。ミクログリアの活性化に伴う細胞骨格の再編成は、炎症性メディエーターの産生や分  
30 泌、貪食能の変化など、様々な機能的変化と密接に関連している。これらの知見は、精神疾患の新たな治療標  
31 的の同定や、病態メカニズムの理解に重要な示唆を与えている。今後は、ニューロンとグリアの相互作用を考慮  
32 に入れた、より包括的な研究アプローチが必要となる。特に重要な研究方向性として 1) グリア細胞特異的な細胞  
33 骨格・分子モーター関連遺伝子の変異と精神疾患との関連性の解明。2) グリア細胞の細胞骨格・分子モーター  
34 を標的とした新規治療法の開発。3) 神経細胞-グリア細胞間相互作用における細胞骨格・分子モーターの役割



1 の説明。4) 精神疾患におけるグリア細胞の形態変化と機能変化の関連性の説明が挙げられる。  
2 これらの研究を通じて、精神疾患の病態メカニズムのさらなる理解が進み、新たな治療法や予防法の開発につ  
3 ながることが期待される。ミクログリアの細胞骨格・分子モーターを標的としたアプローチは、従来の神経伝達物質  
4 系を標的とした治療法とは異なるメカニズムで効果を発揮する可能性があり、治療抵抗性の患者に対する新たな  
5 選択肢となる可能性もある。細胞骨格・分子モーターの研究は、神経科学と精神医学の融合領域として、今後ま  
6 すます重要性を増していくと考えられる。この分野の進展が、精神疾患に苦しむ患者の Quality of Life 向上に貢  
7 献することを期待したい。

8  
9

#### 10 4. 謝辞

11 当研究室の研究は、科学研究費補助金(16H06276, 19K08065, 22K07611, 19H05201)、先進医薬研究振興財  
12 団、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団、川野小児医科学奨学財団、大樹生命厚生財団、ライフサイエ  
13 ンス振興財団、中富健康科学振興財団、薬学研究助成、薬学研究奨励財団、三島海雲記念財団、基礎生物学  
14 研究所・共同利用研究、筑波大学オープンファシリティ推進室のサポートの下で行われた。本総説の執筆にあた  
15 り、解剖学・神経科学研究室のメンバーには多くの助言をいただいた。この場をお借りして感謝する。

16

#### 17 5. 利益相反声明

18 著者らは、競合する利害関係がないことを宣言する。

19

1 参考文献

- 2
- 3 1. Fletcher DA, Mullins RD. Cell mechanics and the cytoskeleton. *Nature*. 2010 Jan 28;463(7280):485–92.
- 4 2. Hirokawa N, Noda Y, Tanaka Y, Niwa S. Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009 Oct;10(10):682–96.
- 5 3. Franker MAM, Hoogenraad CC. Microtubule-based transport - basic mechanisms, traffic rules and role in
- 6 neurological pathogenesis. *J Cell Sci*. 2013 Jun 1;126(Pt 11):2319–29.
- 7 4. Marchisella F. Abnormalities of the microtubule system and impaired neurite outgrowth in psychiatric
- 8 disorders. *Neural Plast*. 2016;
- 9 5. De Rubeis S, The DDD Study, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, et al. Synaptic, transcriptional
- 10 and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 2014 Nov;515(7526):209–15.
- 11 6. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its
- 12 implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Jan;37(1):4–15.
- 13 7. Padmanabhan A, Lynch CJ, Schaefer M, Menon V. The default mode network in autism. *Biol Psychiatry Cogn*
- 14 *Neurosci Neuroimaging*. 2017 Sep;2(6):476–86.
- 15 8. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*.
- 16 2016 Aug 19;353(6301):772–7.
- 17 9. Neuroinflammation in schizophrenia and autism spectrum disorders: Recent advances. *Progress in Neuro-*
- 18 *Psychopharmacology and Biological Psychiatry*.
- 19 10. Hirokawa N, Takemura R. Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nat Rev*
- 20 *Neurosci*. 2005 Mar;6(3):201–14.
- 21 11. Miki H, Setou M, Kaneshiro K, Hirokawa N. All kinesin superfamily protein, KIF, genes in mouse and
- 22 human. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Jun 19;98(13):7004–11.
- 23 12. Condeelis PS, Cáceres A. Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites. *Nat Rev*
- 24 *Neurosci*. 2009 May;10(5):319–32.
- 25 13. Takei Y, Teng J, Harada A, Hirokawa N. Defects in axonal elongation and neuronal migration in mice with
- 26 disrupted tau and map1b genes. *J Cell Biol*. 2000 Sep 4;150(5):989–1000.
- 27 14. Kapitein LC, Hoogenraad CC. Building the neuronal microtubule cytoskeleton. *Neuron*. 2015 Aug
- 28 5;87(3):492–506.
- 29 15. Dent EW, Gupton SL, Gertler FB. The growth cone cytoskeleton in axon outgrowth and guidance. *Cold*
- 30 *Spring Harb Perspect Biol*. 2011 Mar 1;3(3):a001800–a001800.
- 31 16. Cingolani LA, Goda Y. Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy.
- 32 *Nat Rev Neurosci*. 2008 May;9(5):344–56.
- 33 17. Okamoto K-I, Nagai T, Miyawaki A, Hayashi Y. Rapid and persistent modulation of actin dynamics regulates
- 34 postsynaptic reorganization underlying bidirectional plasticity. *Nat Neurosci*. 2004 Oct;7(10):1104–12.
- 35 18. Perrot R, Eyer J. Neuronal intermediate filaments and neurodegenerative disorders. *Brain Res Bull*. 2009
- 36 Oct 28;80(4–5):282–95.
- 37 19. Lendahl U, Zimmerman LB, McKay RD. CNS stem cells express a new class of intermediate filament
- 38 protein. *Cell*. 1990 Feb 23;60(4):585–95.
- 39 20. Hirokawa N, Niwa S, Tanaka Y. Molecular motors in neurons: transport mechanisms and roles in brain
- 40 function, development, and disease. *Neuron*. 2010 Nov 18;68(4):610–38.
- 41 21. Mandal A, Drerup CM. Axonal transport and mitochondrial function in neurons. *Front Cell Neurosci*. 2019
- 42 Aug 9;13:373.
- 43 22. Kanai Y, Dohmae N, Hirokawa N. Kinesin transports RNA: isolation and characterization of an RNA-
- 44 transporting granule. *Neuron*. 2004 Aug 19;43(4):513–25.
- 45 23. Cosker KE, Segal RA. Neuronal signaling through endocytosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Feb
- 46 1;6(2):a020669–a020669.
- 47 24. Roberts AJ, Kon T, Knight PJ, Sutoh K, Burgess SA. Functions and mechanics of dynein motor proteins.
- 48 *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013 Nov;14(11):713–26.
- 49 25. Caviston JP, Holzbaur ELF. Microtubule motors at the intersection of trafficking and transport. *Trends Cell*
- 50 *Biol*. 2006 Oct;16(10):530–7.
- 51 26. Vallee RB, Tsai J-W. The cellular roles of the lissencephaly gene LIS1, and what they tell us about brain
- 52 development. *Genes Dev*. 2006 Jun 1;20(11):1384–93.
- 53 27. Heerssen HM, Pazyra MF, Segal RA. Dynein motors transport activated Trks to promote survival of target-
- 54 dependent neurons. *Nat Neurosci*. 2004 Jun;7(6):596–604.
- 55 28. Tojima T, Itofusa R, Kamiguchi H. Steering neuronal growth cones by shifting the imbalance between
- 56

- 1 exocytosis and endocytosis. *J Neurosci*. 2014 May 21;34(21):7165–78.
- 2 29. Hartman MA, Spudich JA. The myosin superfamily at a glance. *J Cell Sci*. 2012 Apr 1;125(Pt 7):1627–32.
- 3 30. Rex CS, Gavin CF, Rubio MD, Kramar EA, Chen LY, Jia Y, et al. Myosin IIb regulates actin dynamics during  
4 synaptic plasticity and memory formation. *Neuron*. 2010 Aug;67(4):603–17.
- 5 31. Kneussel M, Wagner W. Myosin motors at neuronal synapses: drivers of membrane transport and actin  
6 dynamics. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Apr;14(4):233–47.
- 7 32. Wang Z, Edwards JG, Riley N, Provance DW Jr, Karcher R, Li X-D, et al. Myosin Vb mobilizes recycling  
8 endosomes and AMPA receptors for postsynaptic plasticity. *Cell*. 2008 Oct 31;135(3):535–48.
- 9 33. Huber KM, Gallagher SM, Warren ST, Bear MF. Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X  
10 mental retardation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 May 28;99(11):7746–50.
- 11 34. Jones LB, Johnson N, Byne W. Alterations in MAP2 immunocytochemistry in areas 9 and 32 of  
12 schizophrenic prefrontal cortex. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2002 Jul;114(3):137–48.
- 13 35. DeGiosio R, Kelly RM, DeDionisio AM, Newman JT, Fish KN, Sampson AR, et al. MAP2 immunoreactivity  
14 deficit is conserved across the cerebral cortex within individuals with schizophrenia. *NPJ Schizophr*. 2019  
15 Aug 28;5(1):13.
- 16 36. Brandon NJ, Sawa A. Linking neurodevelopmental and synaptic theories of mental illness through DISC1.  
17 *Nat Rev Neurosci*. 2011 Nov 18;12(12):707–22.
- 18 37. Lipska BK, Peters T, Hyde TM, Halim N, Horowitz C, Mitkus S, et al. Expression of DISC1 binding partners  
19 is reduced in schizophrenia and associated with DISC1 SNPs. *Hum Mol Genet*. 2006 Apr 15;15(8):1245–  
20 58.
- 21 38. Kähler AK, Djurovic S, Rimol LM, Brown AA, Athanasiu L, Jönsson EG, et al. Candidate gene analysis of  
22 the human natural killer-1 carbohydrate pathway and perineuronal nets in schizophrenia: B3GAT2 is  
23 associated with disease risk and cortical surface area. *Biol Psychiatry*. 2011 Jan 1;69(1):90–6.
- 24 39. Soderling SH, Guire ES, Kaech S, White J, Zhang F, Schutz K, et al. A WAVE-1 and WRP signaling complex  
25 regulates spine density, synaptic plasticity, and memory. *J Neurosci*. 2007 Jan 10;27(2):355–65.
- 26 40. Föcking M, Dicker P, English JA, Schubert KO, Dunn MJ, Cotter DR. Common proteomic changes in the  
27 hippocampus in schizophrenia and bipolar disorder and particular evidence for involvement of cornu  
28 ammonis regions 2 and 3. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 May;68(5):477–88.
- 29 41. Rami G, Caillard O, Medina I, Pellegrino C, Fattoum A, Ben-Ari Y, et al. Change in the shape and density  
30 of dendritic spines caused by overexpression of acidic calponin in cultured hippocampal neurons.  
31 *Hippocampus*. 2006;16(2):183–97.
- 32 42. Toro CT, Hallak JEC, Dunham JS, Deakin JFW. Glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase in  
33 subregions of prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorder. *Neurosci Lett*. 2006 Sep 1;404(3):276–  
34 81.
- 35 43. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010 Jan;119(1):7–35.
- 36 44. Ratta-Apha W, Mouri K, Boku S, Ishiguro H, Okazaki S, Otsuka I, et al. A decrease in protein level and a  
37 missense polymorphism of KIF17 are associated with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2015 Dec  
38 15;230(2):424–9.
- 39 45. Yin X, Feng X, Takei Y, Hirokawa N. Regulation of NMDA receptor transport: a KIF17-cargo  
40 binding/releasing underlies synaptic plasticity and memory in vivo. *J Neurosci*. 2012 Apr 18;32(16):5486–  
41 99.
- 42 46. Rivero O, Sich S, Popp S, Schmitt A, Franke B, Lesch K-P. Impact of the ADHD-susceptibility gene CDH13  
43 on development and function of brain networks. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Jun;23(6):492–507.
- 44 47. Okada Y, Yamazaki H, Sekine-Aizawa Y, Hirokawa N. The neuron-specific kinesin superfamily protein  
45 KIF1A is a unique monomeric motor for anterograde axonal transport of synaptic vesicle precursors. *Cell*.  
46 1995 Jun 2;81(5):769–80.
- 47 48. Alsabban AH, Morikawa M, Tanaka Y, Takei Y, Hirokawa N. Kinesin Kif3b mutation reduces NMDAR  
48 subunit NR2A trafficking and causes schizophrenia-like phenotypes in mice. *EMBO J*. 2020 Jan  
49 2;39(1):e101090.
- 50 49. Vissers LELM, de Ligt J, Gilissen C, Janssen I, Steehouwer M, de Vries P, et al. A de novo paradigm for  
51 mental retardation. *Nat Genet*. 2010 Dec;42(12):1109–12.
- 52 50. Schiavo G, Greensmith L, Hafezparast M, Fisher EMC. Cytoplasmic dynein heavy chain: the servant of  
53 many masters. *Trends Neurosci*. 2013 Nov;36(11):641–51.
- 54 51. Yue W, Yu X, Zhang D. Progress in genome-wide association studies of schizophrenia in Han Chinese  
55 populations. *NPJ Schizophr*. 2017 Aug 10;3(1):24.
- 56 52. Stone JL, Merriman B, Cantor RM, Geschwind DH, Nelson SF. High density SNP association study of a  
57 major autism linkage region on chromosome 17. *Hum Mol Genet*. 2007 Mar 15;16(6):704–15.
- 58 53. Koshida R, Tome S, Takei Y. Myosin Id localizes in dendritic spines through the tail homology 1 domain.

- 1 Exp Cell Res. 2018 Jun;367(1):65–72.
- 2 54. Benesh AE, Fleming JT, Chiang C, Carter BD, Tyska MJ. Expression and localization of myosin-1d in the  
3 developing nervous system. *Brain Res.* 2012 Feb 27;1440:9–22.
- 4 55. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AMA. N-Acetylaspartate in the CNS: from  
5 neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol.* 2007 Feb;81(2):89–131.
- 6 56. Long H, Zhu X, Yang P, Gao Q, Chen Y, Ma L. Myo9b and RICS modulate dendritic morphology of cortical  
7 neurons. *Cereb Cortex.* 2013 Jan;23(1):71–9.
- 8 57. Wang K, Zhang H, Ma D, Bucan M, Glessner JT, Abrahams BS, et al. Common genetic variants on 5p14.1  
9 associate with autism spectrum disorders. *Nature.* 2009 May 28;459(7246):528–33.
- 10 58. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, et al. Mutations in the gene  
11 encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat*  
12 *Genet.* 2007 Jan;39(1):25–7.
- 13 59. Naisbitt S, Kim E, Tu JC, Xiao B, Sala C, Valtschanoff J, et al. Shank, a novel family of postsynaptic density  
14 proteins that binds to the NMDA receptor/PSD-95/GKAP complex and cortactin. *Neuron.* 1999  
15 Jul;23(3):569–82.
- 16 60. Nishimura Y, Martin CL, Vazquez-Lopez A, Spence SJ, Alvarez-Retuerto AI, Sigman M, et al. Genome-  
17 wide expression profiling of lymphoblastoid cell lines distinguishes different forms of autism and reveals  
18 shared pathways. *Hum Mol Genet.* 2007 Jul 15;16(14):1682–98.
- 19 61. De Rubeis S, Pasciuto E, Li KW, Fernández E, Di Marino D, Buzzi A, et al. CYFIP1 coordinates mRNA  
20 translation and cytoskeleton remodeling to ensure proper dendritic spine formation. *Neuron.* 2013  
21 Sep;79(6):1169–82.
- 22 62. Poirier K, Saillour Y, Bahi-Buisson N, Jaglin XH, Fallet-Bianco C, Nabbout R, et al. Mutations in the  
23 neuronal  $\beta$ -tubulin subunit TUBB3 result in malformation of cortical development and neuronal migration  
24 defects. *Hum Mol Genet.* 2010 Nov 15;19(22):4462–73.
- 25 63. Tovey CA, Conduit PT. Microtubule nucleation by  $\gamma$ -tubulin complexes and beyond. *Essays Biochem.* 2018  
26 Dec 7;62(6):765–80.
- 27 64. Bond J, Roberts E, Mochida GH, Hampshire DJ, Scott S, Askham JM, et al. ASPM is a major determinant  
28 of cerebral cortical size. *Nat Genet.* 2002 Oct;32(2):316–20.
- 29 65. Fish JL, Kosodo Y, Enard W, Pääbo S, Huttner WB. Aspm specifically maintains symmetric proliferative  
30 divisions of neuroepithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Jul 5;103(27):10438–43.
- 31 66. Hamdan FF, Gauthier J, Araki Y, Lin D-T, Yoshizawa Y, Higashi K, et al. Excess of DE Novo deleterious  
32 mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability. *Am J Hum*  
33 *Genet.* 2011 Apr;88(4):516.
- 34 67. Yonekawa Y, Harada A, Okada Y, Funakoshi T, Kanai Y, Takei Y, et al. Defect in synaptic vesicle precursor  
35 transport and neuronal cell death in KIF1A motor protein-deficient mice. *J Cell Biol.* 1998 Apr  
36 20;141(2):431–41.
- 37 68. Poirier K, Lebrun N, Broix L, Tian G, Saillour Y, Boscheron C, et al. Mutations in TUBG1, DYNC1H1,  
38 KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet.* 2013  
39 Jun;45(6):639–47.
- 40 69. Rosito M, Sanchini C, Gosti G, Moreno M, De Panfilis S, Giubettini M, et al. Microglia reactivity entails  
41 microtubule remodeling from acentrosomal to centrosomal arrays. *Cell Rep.* 2023 Feb 28;42(2):112104.
- 42 70. Adrian M, Weber M, Tsai M-C, Glock C, Kahn OI, Phu L, et al. Polarized microtubule remodeling transforms  
43 the morphology of reactive microglia and drives cytokine release. *Nat Commun.* 2023 Oct 9;14(1):6322.
- 44 71. Iwata S, Morikawa M, Takei Y, Hirokawa N. An activity-dependent local transport regulation via degradation  
45 and synthesis of KIF17 underlying cognitive flexibility. *Sci Adv.* 2020 Dec;6(51):eabc8355.