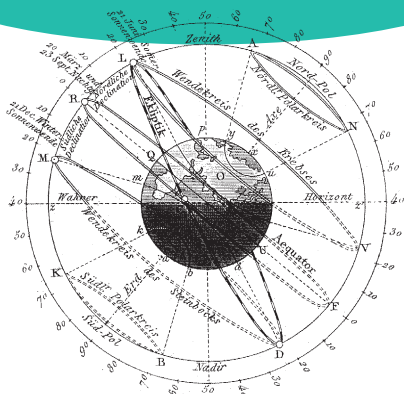


## 【解説】



# 糸状菌の極性生長

## 細胞骨格と形質膜の相互作用による極性の制御

竹下典男

糸状菌は、菌糸の先端を伸長させることで生長する。その生長様式は、極性生長の解析に適したモデルであり、糸状菌の病原性や高い酵素分泌能にも関連している。菌糸生長には、菌糸先端での持続的な極性の維持が必要である。その極性を制御するため、菌糸先端の形質膜における位置情報を介して、微小管とアクチン細胞骨格が協調的に機能することが明らかとなってきた。本稿は、糸状菌の細胞骨格と形質膜ドメインの役割を概説するとともに、極性の維持・確立・焦点化・再構築という各々の現象に着目し、極性生長の総合的な理解を目指すものである。

細胞の極性は、細胞の機能に必須である。なぜなら、極性に従って、機能に適した細胞の形が決定されるからである。糸状菌は、その名のとおり糸状の菌糸からなる。菌糸は、その先端を伸長させることで生長するため、その生長様式には菌糸先端での持続的な極性の維持が必要である。生長する菌糸は常に極性を先端に有するという特性をもつことから、糸状菌は極性と細胞形態とのかかわりを解析するための適したモデルであると言える。

る。糸状菌の特徴的な先端生長の機構を解明することは、細胞一般における極性と形態形成の制御機構を理解するためにも役立つ可能性がある。また、ある糸状菌群は動植物や農作物への病原性を示す。一方で、その高い酵素分泌能から食品、酵素生産などの産業で利用されている糸状菌もある。糸状菌の感染能と高い分泌能は、菌糸状の形態と密接に関連していることから、糸状菌の極性生長の機構を解析することは、医薬・農薬開発上また産業上への応用にもつながることが期待される。

糸状菌の先端生長は、遺伝学や細胞生物学的なさまざまな手法で、長年にわたり研究がなされてきた。その歴史の概要は、菌糸研究の200周年特別号を参照していただきたい<sup>(1)</sup>。近年においても、菌糸生長は糸状菌研究の重要な主題の一つであり、菌糸が伸び続けるように、研究も進展を続けている。特に蛍光タンパク質と顕微鏡の技術の進歩は、この研究分野において大きな成果をもたらしている。そして、単核単細胞生物である酵母で得られた多くの知見が、多核で多細胞状態の糸状菌の極性生長の理解に貢献している。現在、分子レベルでさまざまな知見が蓄積されてきており、それぞれの糸状菌を比較することも可能となってきた。そのような比較によ

Polarized Growth of Filamentous Fungi: Polarity Control by Interaction of Cell Cytoskeleton and Plasma Membrane  
Norio TAKESHITA, Dept. of Microbiology, Karlsruhe Institute of Technology

り、生長様式の仕組みや依存度の違いなどが見えてくると、その糸状菌のもつ“らしさ”を感じることができると。ここでは、いくつかの総説を紹介しておく<sup>(1~6)</sup>。本稿では、糸状菌のモデル生物である *Aspergillus nidulans* を主な例として、極性生長における微小管・アクチン細胞骨格の役割を概説し、そして形質膜の膜ドメインを介してそれらが極性生長にどのようにかわるかわるについて概説する。

## 極性生長の原理

細胞の極性生長とは何か。まず、細胞が生長するためには、生長を実際に行わせるタンパク質群装置（ここでは生長装置と呼ぶことにする）が形質膜に局在化しなければならない（図1A）。生長装置は、Rhoタイプのsmall GTPaseを頂点としたカスケードからなり、その下流にはアクチン細胞骨格にかかわるもの、小胞輸送やエキソサイトーシスにかかわるものなどが含まれる。これら生長装置の構成因子は、真核生物で比較的保存されている。それでは、極性とは何か。辞書による生物学的な意味は、細胞がある方向に沿って形態的・生理的性質の何らかの差異を示すこと、とある。つまり極性生長とは、細胞が全方向に均一に生長するのではなく、細胞がある方向性に沿って生長することであると言える。そのためには、生長装置が、その方向性に従って特定の部位に局在化する必要がある。そのような特定の部位、いわゆる極性部位は、位置情報をもつマーカー（ここでは位置マーカーと呼ぶ）が形質膜の特定の部位に局在化することで決定される。そして、位置マーカーが生長装置の局在を極性部位に制限することで、極性生長が起こると考えることができる（図1A）。

では、極性部位は、つまり位置マーカーの局在化は、どのようにして決定されるのだろうか。これには、内因性のシグナルと外因性の要因に応答したシグナルなどさまざまなものがある。それらのうちのひとつに、微小管が挙げられる。微小管は、方向性をもつ管状の動的な構造体であり、伸長と収縮を示しやすい側をプラス端、比較的安定な側をマイナス端と呼ぶ。生体内では、微小管のマイナス端は、細胞中央に位置する核近傍の微小管形成中心（Microtubule Organizing Center; MTOC）で形成され、プラス端は形質膜に向かって伸長と収縮を繰り返す。伸長する微小管のプラス端は、形質膜にまで到達することがある。この際の微小管プラス端と形質膜との相互作用が、極性部位の決定にかかわる一つの要因となる<sup>(7,8)</sup>（図1B）。微小管は、伸長して形質膜に到達する

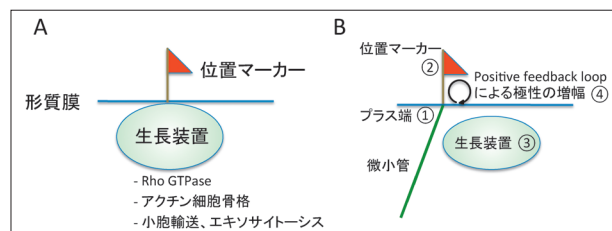


図1 ■ 極性生長の基本原理解説

(A) 位置マーカーが、生長装置を極性部位に局在化させる。(B) 位置情報の決定のシグナルの一つに、微小管と形質膜の相互作用がある。

ことで位置情報を形質膜に伝達する機能を有し、それにより位置マーカーが形質膜に局在化し、極性部位が決定される。この機構は、分裂酵母からヒトの細胞にまで保存されている。いったん微小管が形質膜に到達し極性部位を決定すると、アクチン細胞骨格の再編成を介したポジティブフィードバックループにより、その部位での極性の増強、維持が開始される。微小管は、形質膜に到達した後は収縮し、再び伸長と収縮を繰り返すが、高等真核生物では、微小管が極性部位の形質膜に到達した後、転写後の修飾を受けることで安定化し、その安定化が極性の維持にかかわることが知られている<sup>(9)</sup>。

糸状菌では、cell end marker と呼ばれるタンパク質が位置マーカーとして機能し、微小管によって伝達される位置情報を、生長装置に伝える役割を担っている。Cell end marker の説明をする前に、糸状菌の細胞骨格と膜輸送について、次に概説する。

## 糸状菌における微小管とアクチン細胞骨格の配置

先端生長のために必要な膜脂質やタンパク質は、菌糸先端への分泌小胞の輸送とエキソサイトーシスによって、菌糸先端の形質膜に供給される。膜輸送には、微小管とアクチン細胞骨格、そしてそれらに対応したモータータンパク質が、中心的な役割を担っている。まず、微小管の菌糸内での配置を、糸状菌のモデル生物である *A. nidulans* を例にして述べる。*A. nidulans* は多核で、菌糸が孔をもつ隔壁で仕切られた多細胞生物である。微小管のマイナス端は微小管形成中心（MTOC）で形成されるが、*A. nidulans* では、核にある紡錘体極体（Spindle Pole Body; SPB）と隔壁にある septal MTOC が、MTOC として機能する<sup>(10)</sup>（図2A）。それぞれのMTOCから、いくつかの微小管が伸長することで、プラス端が菌糸先方向あるいは後方方向に向かって入り交じった状態となる。一方、菌糸先端付近（菌糸先端に最も近い核

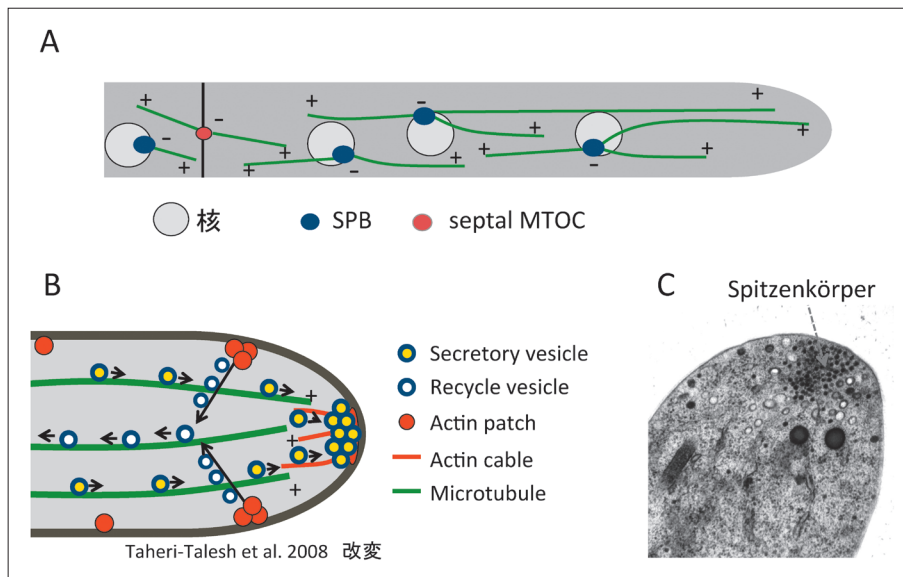


図2 ■糸状菌における微小管とアクチン細胞骨格の配置

(A) *A. nidulans* における微小管形成中心 (MTOC) は、核にある紡錘体極体 (Spindle Pole Body; SPB) と隔壁にある septal MTOC である。菌糸先端付近では、微小管のプラス端が菌糸先端方向を向いて配置される。(B) *A. nidulans* の膜輸送における、微小管とアクチン細胞骨格の役割 (Taheri-Talesh *et al.*<sup>(17)</sup> 改変)。(C) Spitzenkörper の電子顕微鏡写真。

から菌糸先端まで) では、微小管のプラス端が菌糸先端方向を向くように配置される<sup>(10)</sup>。

微小管上を走るモータータンパク質として、プラス端方向へ走るキネシンとマイナス端方向へ走るダイニンが知られている。菌糸先端付近では、微小管の配置から、キネシンが菌糸先端方向への膜輸送にかかわり、ダイニンが菌糸先端から後方に向かっての膜輸送にかかわると考えられている<sup>(11, 12)</sup> (図2B)。余談ではあるが、このような微小管の方向性をもつ配置は、神経細胞の軸索においても知られており、極性生長における保存された微小管の役割を示唆するもので興味深い<sup>(11)</sup>。糸状菌はいくつもの種類のキネシンをもっている (たとえば *A. nidulans* は11種; *Neurospora crassa* は10種; *Ustilago maydis* は10種)。そのうち、膜輸送にかかわるものとして、キネシンサブファミリーのキネシン-1とキネシン-3が知られている<sup>(12)</sup>。一方、ダイニンは、いくつかのサブユニットからなる巨大な複合体 (~1200 kDa) であり、機能単位としては1種類と考えられており、膜輸送にも中心的な役割を果たす<sup>(11)</sup>。

次に、糸状菌におけるアクチン細胞骨格には、3つの異なる構造体 (アクチンケーブル、アクチンパッチ、アクチンリング) が知られており、それぞれが異なる機能をもつと考えられている<sup>(5)</sup>。アクチンに対応するモータータンパク質として、ミオシンが知られており、糸状菌には3種の異なるクラスのミオシンが存在し、それぞれが異なるアクチン構造体と協調して機能するようである。まず、アクチンリングは、ミオシンサブファミリーのミオシン-2とともにアクトミオシンリングを形成し、そのリングの収縮が隔壁形成に重要な役割を果たす<sup>(13)</sup>。

次に、アクチンパッチは、形質膜上に点在し、菌糸先端の少し後方 (subapical) で顕著に見られる。糸状菌では、エンドサイトーシスにかかわると考えられるタンパク質群が、アクチンパッチと共局在化することから、アクチンパッチがエンドサイトーシスにかかわること、さらに菌糸先端の少し後方部位でエンドサイトーシスが顕著に起こることが示唆されている<sup>(14)</sup> (図2B)。そして、アクチンパッチと共局在するミオシンサブファミリーのミオシン-1は、酵母における知見により、エンドサイトーシスにおける膜の貫入に機能すると考えられる<sup>(15)</sup>。

最後に、アクチンケーブルは、菌糸先端付近で顕著に見られる。糸状菌において、アクチンケーブルを可視化することは長年困難であったが、近年アクチンケーブルに特異的に結合するとされるマーカー (lifeactやトロポマイオシン) を使った報告が増えてきている<sup>(5, 13)</sup>。アクチンケーブルの合成を行うforminの局在からも、アクチンケーブルが菌糸先端から伸びている結果は支持される<sup>(16)</sup>。このアクチンケーブル上を、ミオシンサブファミリーのミオシン-5が移動し小胞を輸送することで、エキソサイトーシスにかかわると考えられている<sup>(13, 17)</sup> (図2B)。

糸状菌において、微小管は、菌糸後方から先端への膜輸送経路として機能し、一方で、アクチンケーブルは菌糸先端の形質膜近傍にのみ局在し、菌糸先端でのエキソサイトーシスにかかわると考えられている<sup>(13)</sup> (図2B)。ただし、ERの局在を考慮すると<sup>(18)</sup>、図2Bのように分泌小胞が長距離にわたり輸送されるかどうか再考する必要がある。

生長する菌糸先端には、Spitzenkörper (apical body)



と呼ばれる糸状菌特有の構造物が見られる。電子顕微鏡観察により、Spitzenkörperは小胞が集積しているものであることが判っている(図2C)。Spitzenkörperの位置が菌糸の生長方向と一致することから、Spitzenkörperが vesicle supply center として機能するというモデルがあるが<sup>(19)</sup>、その正確な正体や機能については、現在も議論が行われている。

### 菌糸生長(極性の維持)における cell end marker の役割

さまざまな細胞において、微小管は伸長と短縮を繰り返しながら、細胞の中心から形質膜に向かって伸長し、極性の位置情報を形質膜の適当な部位に伝達する役割をもつことが明らかになってきている。*A. nidulans* では、TeaAとTeaRが菌糸先端で位置マーカーとして機能し、微小管によって伝達される位置情報を、生長装置に伝える役割を担っているようである<sup>(4, 20)</sup>。TeaAとTeaRは、菌糸先端の特にその頂点に集中して局在化し、その機能から cell end marker と呼ばれる(図3A)。

糸状菌が菌糸を伸長させるためには、極性が菌糸の先端で維持される必要がある。そして、菌糸先端付近の微小管は、伸長と収縮を繰り返すプラス端を菌糸先端に向けて伸長する(図2A, B)。TeaAは、その微小管のプラス端に蓄積し、微小管の伸長を利用して、菌糸先端へ輸

送される<sup>(21)</sup>(図3B)。そして、TeaAは、菌糸先端の形質膜に局在する TeaR (TeaA Receptor) との結合を介して、菌糸先端に局在化する。その後、菌糸先端の形質膜に到達した微小管は、TeaAをそこに残して収縮する。菌糸先端において、TeaAはアクチンケーブルの合成を行う formin (SepA) と、TeaCを介して間接的に相互作用し<sup>(22)</sup>、forminの局在、結果的にアクチンケーブルの局在を制御する。これらの cell end marker の遺伝子破壊株の菌糸は、野生株と比較するとまっすぐに生長せず、曲がったりジグザグになる表現型を示す<sup>(20)</sup>(図3C)。これらの表現型から、菌糸がまっすぐに生長するためには、菌糸内を伸びる微小管が、菌糸先端まで繰り返し到達することで、cell end marker を介して位置情報を菌糸先端に伝え、そこで極性を維持していると考えられる。

野生株では、forminは cell end marker と同様に、菌糸先端の頂点に集中して一つの点状に局在化する。しかし、cell end marker の遺伝子破壊株では、forminは菌糸先端に局在化するが、点状ではなくぼやけて観察されることがしばしばあり、点状に観察されたとしても菌糸先端の頂点から左右にずれて局在化していた<sup>(23)</sup>。そのようなforminの局在の異常が、Spitzenkörperの形成または局在に異常をもたらし、菌糸が曲がって生長すると考えられる。Cell end marker の遺伝子破壊株でも、菌糸は伸長するので、生長装置は菌糸先端に局在化すると

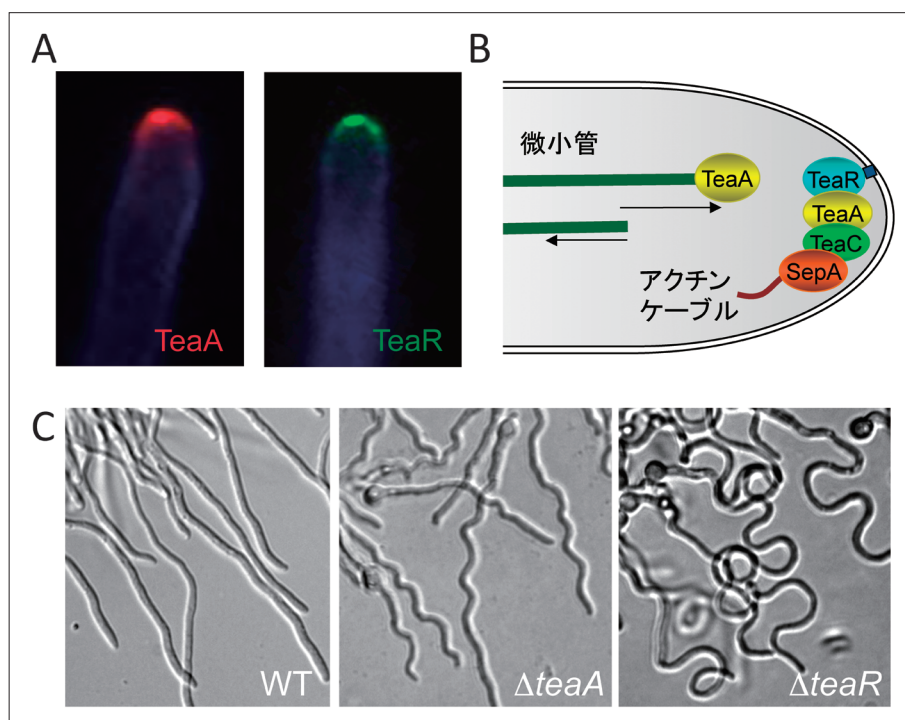


図3 ■ 菌糸生長(極性の維持)における cell end marker の役割

(A) mRFP1-TeaAとGFP-TeaRの菌糸先端における局在。(B) Cell end markerは、微小管によってもたらされる位置情報を、菌糸先端でアクチン細胞骨格に伝達する。(C) Cell end markerの遺伝子破壊株では、菌糸が曲がったりジグザグになる。

考えられる。このことは、cell end marker が菌糸先端を極性部位であると決める必須の位置マーカーではないことを意味しており、cell end marker は極性部位を菌糸先端の頂点に安定化させる機能をもつことが推測される。

Cell end marker に依存しない極性の維持のメカニズムとして、subapical部位でのエンドサイトーシスの役割が考えられる。ここでは、極性の維持と確立とを区別して考えており、極性の確立については、次の章で触れる。いったん、極性部位が決定され菌糸生長が始まると、菌糸先端でエキソサイトーシスが起き、subapical部位でエンドサイトーシスが顕著に起きる。Subapical部位でのエンドサイトーシスにより、先端生長に必要な膜やタンパク質が取り込まれ、再びエキソサイトーシスで菌糸先端に送られるというリサイクルモデルが提唱されている<sup>(24)</sup>。*A. nidulans* では、エンドサイトーシスは生育に必須であり、エンドサイトーシスに欠損を示す変異株は、極性を失い生長することで膨張した細胞からなる異常な菌糸形態を示す<sup>(25)</sup>。局所的なエキソサイトーシスとエンドサイトーシスの協調により、極性生長に必要な膜やタンパク質がリサイクルされることで極性が維持されるというモデルは、さまざまな細胞で知られており、幅広く保存された機構のようである<sup>(26)</sup>。生長する菌糸において、薬剤処理によりアクチン細胞骨格を破壊すると、菌糸先端は極性を失い、先端が膨らむ様子が見られる<sup>(27)</sup>。このことから、アクチン細胞骨格が極性の維持に必須であることも示されている。

一般的に微小管は、有糸分裂期と間期で異なる機能をもつ。*A. nidulans* の間期の微小管は、さまざまなオルガネラの配置や膜輸送に重要な役割を果たしており、微小管を脱重合させる薬剤処理は、著しい菌糸生長の遅れを引き起こす<sup>(28)</sup>。少なくとも *A. nidulans* の間期の微小管は、2種類の機能をもつと考えられる。一つはオルガネラや膜の輸送で、もう一つは cell end marker を介した位置情報の伝達である。この cell end marker と微小管の機構は、分裂酵母で発見されたものであり、*A. nidulans* の TeaA は、*Schizosaccharomyces pombe* の Tea1 のオルソログである。tea1 (tip elongation aberrant) は、細胞が曲がったり T 字型になる変異株のスクリーニングで同定された<sup>(29)</sup>。出芽酵母におけるオルソログ Kell は、接合時のシュムー形成にかかわる。一方、*A. nidulans* の TeaR は、*S. pombe* の Mod5 の機能的ホモログである。mod5 (morphology defect) も形態異常の変異株のスクリーニングで同定されたものである<sup>(30)</sup>。Mod5 は、C 末端に翻訳後修飾であるプレニル化

を受けるシグナル配列 (CaaX モチーフ) をもち、そのプレニル基を介して形質膜に結合する。Mod5 は、CaaX モチーフ以外に特徴的なドメインをもたず、アミノ酸配列の類似性からほかの生物にオルソログを発見することはできなかった。そこで、*A. nidulans* において CaaX モチーフを有することが予想される遺伝子を探し、その中の機能解析から、TeaR は同定された<sup>(20)</sup>。

TeaR は、プレニル基を介して形質膜に結合すると予想され、TeaA と TeaR は菌糸先端で結合し、そこに集積して局在化する。面白いことに、それぞれが、お互いの局在化に必要であり、TeaA と TeaR の局在が相互依存のことが示された<sup>(20)</sup>。このことは、微小管により菌糸先端に輸送された TeaA が、菌糸先端の形質膜に TeaR を集積させ、菌糸先端に局在化した TeaR がさらに TeaA を集積させるというポジティブフィードバックループ機構を示唆している。それにより cell end marker が菌糸先端に蓄積すると考えられ、そして、その引き金となるのが微小管の伸長によって輸送される TeaA であると推測される。

#### 極性の確立における cell end marker の役割

Cell end marker の欠損により菌糸が曲がったりジグザグになる表現型から、微小管と cell end marker の機能が、菌糸がまっすぐに生長するための極性の維持に必要であることを述べた。次に、それらが極性の確立にどのようにかかわっているかについて考えていきたい。糸状菌における極性の確立の一例は、胞子の発芽である。*A. nidulans* は、子囊菌類の糸状菌であるが、無性的に胞子形成器官 (分生子柄) を分化させ、そこに多数の無性胞子 (分生子) を形成する (図 4A)。分生子は、適当な条件下で生長を始め、しばらく膨張した後、1カ所から菌糸が発芽し、その菌糸は先端生長を続ける。しかし、cell end marker の遺伝子破壊株の分生子が発芽する際は、1カ所だけでなく、2カ所あるいは3カ所と同時に発芽する様子が頻繁に見られた<sup>(21)</sup>。そして、同時に起こる複数の発芽は、微小管を破壊する薬剤処理によっても観察された。これらの結果より、微小管と cell end marker の機構が、発芽には必須でないが、発芽部位を1カ所に制限するのに必要であることが示された。

通常、発芽した菌糸がある程度伸長すると、分生子から次の菌糸が発芽する。そして、その二番目の菌糸は、通常、最初の菌糸とは反対側から発芽する (図 4B)。この際の極性の確立においても、微小管と cell end marker が機能するようである。Cell end marker の遺伝子破

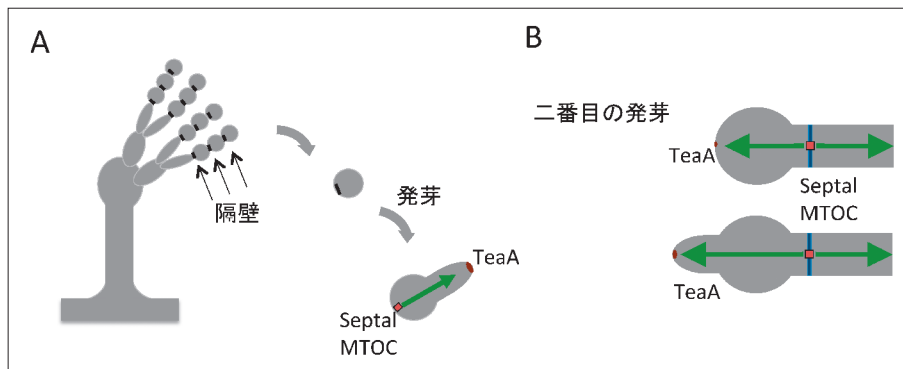


図4 ■ 極性の確立における cell end marker の役割

(A) 出芽による分生子の形成. 分生子における発芽部位選択のモデル.  
(B) 分生子からの二番目の菌糸が発芽する際の部位選択のモデル.

壊株では、二番目の菌糸が最初の菌糸の反対側だけでなくランダムな部位から発芽した<sup>(21)</sup>。二番目の菌糸の発芽部位を何が決定しているのかを検討するため、最初の菌糸の隔壁に着目した。分生子から、菌糸が発芽し伸長するのに伴い、細胞周期は進行し、核分裂を繰り返す。菌糸内は、多核の状態となり、適当なタイミングで隔壁が形成される。そして、最初の隔壁は、分生子に近い位置に形成される。隔壁が、微小管形成中心 (MTOC) して機能することは、先にも述べた (図2A)。MTOCに局在し、特に隔壁からの微小管形成にかかわるタンパク質 ApsB が知られている<sup>(31)</sup>。apsB の変異株でも、cell end marker の遺伝子破壊株と同様に、二番目の菌糸が最初の菌糸の反対側だけでなくランダムな部位から発芽した。これらの結果から、以下のモデルが考えられた。隔壁は、アクトミオシンリングの収縮とともに形成され、通常、菌糸に対して垂直に形成される。分生子に近い位置に形成された隔壁からは、菌糸側と分生子側の両方向に微小管が形成される (図4B)。分生子側に伸長する微小管が TeaA を輸送することで、cell end marker が分生子における最初の菌糸の反対側に蓄積し、そこから次の発芽が起こる<sup>(21)</sup>。

このモデルは、分生子の最初の発芽部位の決定にも当てはまるかもしれない (図4A)。分生子は、分生子柄上で出芽によって、次々と数珠状に根元から形成される。出芽した分生子は隔壁によって分画される。分生子の隔壁は、生長前は細胞壁の染色によって判別できるが、生長を開始し膨張を始めると、新たに細胞壁が形成されることが理由と思われるが、かつての隔壁部位を細胞壁の染色により識別することができなくなる。しかし、MTOCに局在する ApsB が、核上の紡錘体極体 (Spindle Pole Body; SPB) とそれ以外にも形質膜近傍に一点局在化し、その部位が発芽部位と反対側に見られた。apsB の変異株でも、cell end marker の遺伝子破壊株と同様に、分生子が1カ所だけでなく、2カ所あるいは3

カ所と同時に発芽するものが見られた。これらのことから、分生子の形成時の隔壁が、発芽時に MTOC としての機能を有し、そこから形成される微小管が分生子上の反対側に TeaA を輸送することで、発芽部位が決定されているのかもしれない。

微小管と cell end marker が、発芽に必須でないことは先に述べた。一方、薬剤処理による解析から、アクチン細胞骨格が分生子の発芽に必須であることが示唆されている<sup>(27)</sup>。そして、エンドサイトーシスに欠損を示す変異株の分生子は、しばらく膨張した後、発芽しないことがあることから、エンドサイトーシスも極性の確立に重要な機能を果たしていることが示唆されている<sup>(25)</sup>。出芽酵母においては、出芽部位が、一つ前の細胞周期で形成された出芽部位に局在する位置マーカーによって決定されることが知られている<sup>(32)</sup>。そのような位置マーカー遺伝子群が、*A. nidulans* にも保存されていることから、出芽により形成される分生子においても、出芽部位に局在する位置マーカーが、発芽部位を決定している可能性もあるが、詳細は明らかになっていない<sup>(33)</sup>。

菌糸が分岐する際にも、分岐の先端が現れる前に TeaA が分岐形成部位に局在化する。しかし、分岐形成部位の選択は、菌の種類によっても異なり、また、複数の経路がかかわっているようであり、詳しくはわかっていない<sup>(34)</sup>。

#### ステロールリッチ膜ドメイン (Sterol-Rich membrane Domain; SRD)

TeaR は膜結合性タンパク質であることから、菌糸先端の形質膜について検討したい。菌糸を、ステロール結合性色素である filipin で処理すると、菌糸先端と隔壁の染色が見られる<sup>(35, 36)</sup> (図5A)。このことは、糸状菌の形質膜が一様ではなく、菌糸先端と隔壁にエルゴステロールが顕著に存在することを示唆している。菌糸先端のエルゴステロールに富んだドメインは、SRD と呼ば



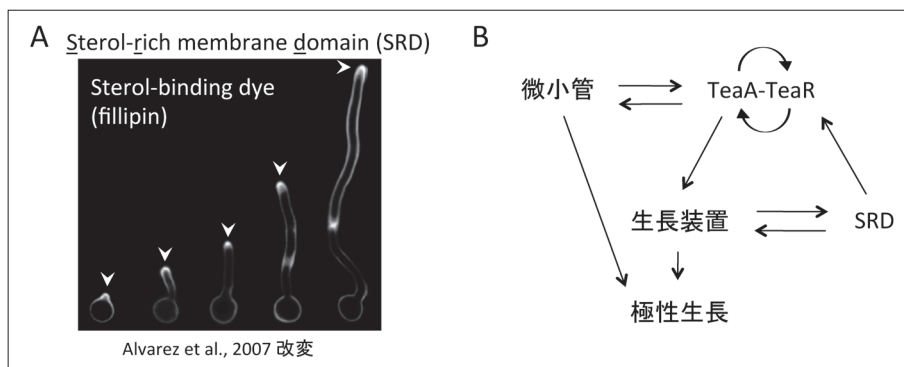


図5 ■ステロールリッチ膜ドメイン (SRD)  
(A) Filipin染色で見られるSRD (Alvarez *et al.*<sup>(35)</sup> 改変). (B) 極性生長における cell end marker と生長装置とSRDの相互依存的モデル.

れている。SRDは糸状菌で顕著に観察され、出芽酵母では、出芽部位ではなく接合時のシュームの先端に顕著に見られる<sup>(37)</sup>。 *Candida albicans* においては、酵母、偽菌糸型の細胞ではSRDが見られず、菌糸型細胞で観察される<sup>(38)</sup>。ステロールに富む膜マイクロドメイン、いわゆる脂質ラフトの存在が高等真核生物で議論されている。脂質ラフトのサイズが、10～200ナノメートルと言われている一方で、SRDは数マイクロメートルの大きさである。SRDに脂質ラフトが多く存在する可能性はあるが、その正確な正体や形成機構、またその機能については、多くが未知のままである<sup>(35, 39)</sup>。

SRDの役割として考えられるのが、さまざまなタンパク質の極性部位への局在化のための足場として機能するということである。 *C. albicans* では、エルゴステロールの合成を阻害する薬剤や変異株の解析から、SRDの有無と正常な菌糸生長の間に相関が見られ、SRDが菌糸生長に必要であることが示唆されている<sup>(38)</sup>。 *A. nidulans* においても、セラミドあるいはスフィンゴ脂質の合成を抑えた変異株では、SRDが見られなくなると同時に著しい生育阻害が見られる<sup>(40)</sup>。SRDに欠損を示す細胞は、概して著しい生育阻害を示すため、SRDの機能を解析するには困難が伴う。著しい生育阻害を示すということは、いわゆる生長装置が正しく機能していないということであり、SRDが異常な細胞では、forminとアクチンケーブルが正常に局在しないという報告もある<sup>(40)</sup>。一方、 *C. albicans* における薬剤を用いた解析で、アクチン細胞骨格がSRDの形成に必要であることが示されている<sup>(38)</sup>。これらのことから、SRDの形成には、正常な極性生長が必要で、極性生長に伴ってSRDが形成されるのかもしれない。SRDが生長装置の安定的な局在化に貢献し、一方でSRDが継続的な極性生長の結果として形成される可能性がある。SRDの形成と機能は、継続的な極性生長と、表裏一体なのかもしれない。特に *C. albicans* では、adhesin ファミリーのタンパ

ク質、病原性ファクターの多くのGPIアンカー型タンパク質群がSRDへ局在化することから、SRDがその病原性に重要であることが示唆されている<sup>(35)</sup>。そして、SRDが、抗真菌剤のターゲットとして注目され始めている<sup>(40, 41)</sup>。

次に、SRDの形成について考えていきたい。SRDの形成にかかわるものとして、まずエルゴステロール合成系がある。それ以外に、膜の裏打ち構造に必要なタンパク質（アクチンやセブチンなど）、極性的な小胞輸送、小胞輸送に依存しないエルゴステロールの輸送など、さまざまな経路がSRDの形成にかかわると予想される。分裂酵母においては、細胞周期依存的なSRDの存在が知れており、エンドサイトーシスにかかわるクラスIミオシンがSRDの正常な合成にかかわることが知られている<sup>(42)</sup>。糸状菌では、subapicalでのエンドサイトーシスがSRDの形成にかかわっている可能性がある。また、subapicalのエンドサイトーシス部位が、SRDとその後方の形質膜を区分している可能性もある。最近明らかになってきている菌糸先端以外の形質膜で見られる膜ドメイン（eisosomeなど）<sup>(36, 43, 44)</sup> は、subapicalでの形質膜の区分化を示唆している。

最後に、SRDと cell end marker の関係について述べたい。 *A. nidulans* において、高濃度の filipin 処理によりSRDを阻害すると、cell end marker の菌糸先端の局在が見られなくなった<sup>(20)</sup>。このことは、正常なSRDが cell end marker の局在化（特に膜結合性のTeaRの局在化）に必要であることを示している。一方、cell end marker の遺伝子破壊株では、SRDに顕著な異常は見られなかった。微小管の伸長によりTeaAが菌糸先端に輸送され、TeaAとTeaRの相互作用によるポジティブフィードバックループによって、cell end marker が菌糸先端に蓄積する。そして、cell end marker がforminやアクチンケーブルといった生長装置の局在を制御する機構は先ほど述べた（図3B）。SRDが生長装置の局在化

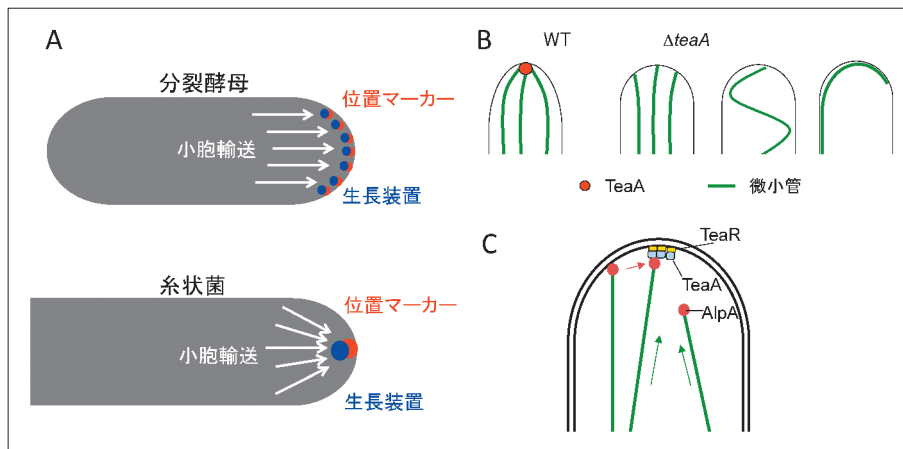


図6 ■ 極性の焦点調節

(A) 分裂酵母と糸状菌における極性生長の違い。(B) 野生株における微小管プラス端の菌糸先端の頂点への収束と、*teaA* 破壊株におけるその異常。(C) 極性の焦点化にかかわるAlpAとTeaAの相互作用。

に貢献し、一方で生長装置の機能、または極性生長という結果がSRDの形成にかかわる相互依存的な関係が考えられる。そして、SRDがcell end markerの局在化にも関与するので、cell end markerと生長装置とSRDがお互いの局在または機能を制御し合うことで、継続的かつ安定的な極性生長に貢献するという相互依存的なモデルが考えられた<sup>(4)</sup> (図5B)。それらの相互依存性は、ポジティブフィードバックループを引き起こし、極性の安定化につながると予想される。その引き金となるのが、微小管の伸長によって輸送されるTeaAであり、また、微小管は膜輸送の経路として、極性生長に重要である。一方、最新の研究では、TeaAが微小管の形質膜への到達を制御することが示され、微小管とcell end markerの相互依存性が示された<sup>(23)</sup>。その相互依存性が、極性の焦点化にかかわるようであり、次の章で述べていきたい。

### 極性の焦点化の調節

微小管とcell end markerの機能は、分裂酵母でも保存されているが、Spitzenkörperは、分裂酵母では観察されず、糸状菌でのみ観察される。Spitzenkörperは小胞が集積した構造を示すが(図2C)、分裂酵母では分泌小胞が生長端の1カ所に集まるのではなく、生長端に沿って一様にあるいは複数箇所でエキソサイトーシスが起きるようである。これは、分裂酵母においてcell end markerが、生長端に沿って一様にあるいは複数箇所に局在化することと一致する(図6A)。一方、糸状菌ではcell end markerが菌糸先端の頂点に集積する傾向があり、それにより生長装置もそこに集中することで、Spitzenkörperが形成されることが予想される。つまり、Spitzenkörperは、小胞輸送が一点に焦点を結ぶこ

とで見られる構造体であると筆者は考える。これは、虫眼鏡で太陽光を集めると、光の焦点が観察されることに例えられる。Spitzenkörperは、伸長している菌糸で見られ、伸長を停止している菌糸では見られない。また、*N. crassa*のように比較的、菌糸の伸長速度が速い菌で、Spitzenkörperは顕著に見られる傾向がある。これらのことは、Spitzenkörperが安定なオルガネラのようなものではなく、強い極性の維持の結果見られる現象であるというアイデアを支持している。

それでは、なぜ糸状菌ではSpitzenkörperが見られるのか。この疑問は、なぜ糸状菌では、cell end markerが菌糸先端の頂点に集中するのか、という疑問に置き換えてもいいように思われる。その答えは、菌糸先端での微小管の挙動にある。*A. nidulans*では、菌糸先端に向かって伸長する微小管のプラス端は、菌糸先端の頂点に向かって収束する<sup>(20, 23)</sup>。これにより、TeaAが菌糸先端の頂点に輸送され、そこにcell end markerが集中し、極性が集中すると考えられる。このような微小管の極性部位への収束は、分裂酵母では見られない。では、なぜ*A. nidulans*では、微小管のプラス端は菌糸先端の頂点に向かって収束するか。おもしろいことに、この微小管の極性部位への収束に、TeaAがかかわっているようであった。それを説明するには、微小管の伸長を制御するタンパク質について述べなければならない。

微小管は位置情報を形質膜の適当な部位に伝達するため、形質膜の特定部位まで伸長し、そこまで到達した後、伸長を停止させなければならない。微小管のプラス端に局在化するタンパク質群(+TIPs)は、微小管の伸長と収縮(重合と脱重合)を制御し、微小管プラス端と形質膜の相互作用を仲介する<sup>(45, 46)</sup>。*In vitro*では、チューブリンヘテロダイマーの濃度依存的に、微小管のプラス端が重合を示すが、*in vivo*での早い微小管の重



合は、+TIPs依存的である。+TIPs のなかでも、XMAP215ファミリーのタンパク質が、微小管の重合化を促進することが示されている<sup>(47)</sup>。XMAP215ファミリーのタンパク質は、TOGドメインを複数もち、真核生物で広く保存されている。アフリカツメガエル由来のXMAP215は、そのTOGドメインがチューブリンヘテロダイマーと結合し、XMAP215が伸長する微小管のプラス端に局在化することで、プラス端にチューブリンヘテロダイマーを補充し、微小管の伸長を促進することが示されている<sup>(47)</sup>。

*A. nidulans* において、XMAP215ファミリーのAlpAの機能解析が行われている。AlpAは、微小管プラス端に局在化し、その遺伝子破壊株では微小管の数が著しく減少し、微小管の伸長や収縮がほとんど見られず、著しい生育の遅れを示す<sup>(48)</sup>。これらの結果は、*A. nidulans* においてもAlpAが微小管の伸長にかかわることを示唆している。実際に、精製したAlpAを用いた *in vitro* の微小管重合アッセイにより、AlpAが微小管の伸長を促進することが示された<sup>(23)</sup>。また、最近の研究により、TeaAとAlpAが結合し、その相互作用が微小管プラス端の菌糸先端の頂点への収束にかかわることが示された<sup>(23)</sup>。まず、*teaA* 破壊株では、微小管プラス端の菌糸先端への収束が見られず、微小管プラス端が菌糸先端の形質膜のランダムな部位に到達した (図6B)。そこですぐには収束せず、場合によっては、形質膜に到達後も伸長を続け、微小管が曲がっている様子や、菌糸先端の形質膜に沿って微小管が伸長する様子が観察された (図6B)。このような現象は、野生株では見られないものであり、TeaAが微小管プラス端の菌糸先端の頂点への収束にかかわっていることを示している。では、どのようにしてTeaAが微小管の挙動にかかわるのだろうか。面白いことに、TeaAとAlpAの相互作用が、yeast two-hybridアッセイにより発見され、pull-downアッセイで確認された。さらにBiFC (Bimolecular Fluorescence Complementation) により、その相互作用が菌糸先端で起こることが示された。このことは、菌糸先端のTeaAが微小管プラス端のAlpAと結合することを示唆している。この相互作用により、TeaAがAlpAの活性を制御している可能性が考えられたため、AlpAと結合することが示されたTeaAの一部とAlpAを精製し、*in vitro* での微小管重合アッセイにより解析したところ、TeaAがAlpAによる微小管重合活性を抑制することが判明した。AlpAと結合できない部分欠損型のTeaAを、*teaA* 破壊株で発現させたが、その表現型を相補できず、微小管の挙動も異常なままであった<sup>(23)</sup>。

以上の結果から、以下のようなモデルが考えられた。AlpAが微小管プラス端に局在化し微小管を伸長させる。微小管プラス端が菌糸先端に到達した際、菌糸先端の形質膜に蓄積するTeaAがAlpAと結合し、その活性を抑制することで、微小管が菌糸先端の頂点で伸長を停止し、そこに収束する (図6C)。微小管の伸長が、TeaAを菌糸先端に輸送し局在を制御する。その一方で、菌糸先端のTeaAが、微小管のダイナミクスを制御する。この相互依存性が、ポジティブフィードバックループを生み出し、cell end marker が菌糸先端の頂点に集中し、微小管のプラス端は菌糸先端の頂点に向かって収束するようになると考えられる。そして、この機構が、極性の焦点化にかかわり、糸状菌において強い極性が生み出される原理を説明することができる。

TeaAもAlpAと同様に、微小管のプラス端に局在化するが、BiFCのシグナルは微小管のプラス端では見られなかった。また、*teaA* 破壊株で、微小管の伸長速度に顕著な違いは見られなかった。これらのことから、TeaAとAlpAが、微小管のプラス端では、相互作用しないことが考えられる。分裂酵母で、TeaAがリン酸化されることが知られており、微小管のプラス端と形質膜でリン酸化状態が異なり、機能が制御されている可能性が指摘されている<sup>(49)</sup>。TeaAとAlpAとの相互作用という現象が、分裂酵母でも保存されているかは明らかになっていない。

*A. nidulans* では、通常、菌糸先端付近で分岐は見られない。微小管プラス端が菌糸先端以外の形質膜に到達することがあっても、そこにcell end markerが顕著に蓄積する様子は見られない。微小管の伸長を制御する+TIPsの機能が、菌糸先端の形質膜に到達したときと、菌糸先端以外の形質膜に到達したときとで、異なる可能性がある。一方、cell end markerが極性部位を決定するには、ある一定量以上蓄積する必要があるのかもしれない。いずれにせよ、菌糸先端付近で分岐を抑制する機構の存在が考えられる。

## 菌糸生長と極性の再構築

これまで、いくつかの階層的なポジティブフィードバックループ機構が、極性の維持にかかわることを述べてきた。では、なぜ極性を維持する必要があるのだろうか。それは、極性部位が生長部位でもあるからかもしれない。位置マーカーにより決定された極性部位 (菌糸先端) に、生長装置が局在化し、そこからアクチンケーブルが形成され、分泌小胞の輸送後、エキソサイトーシス

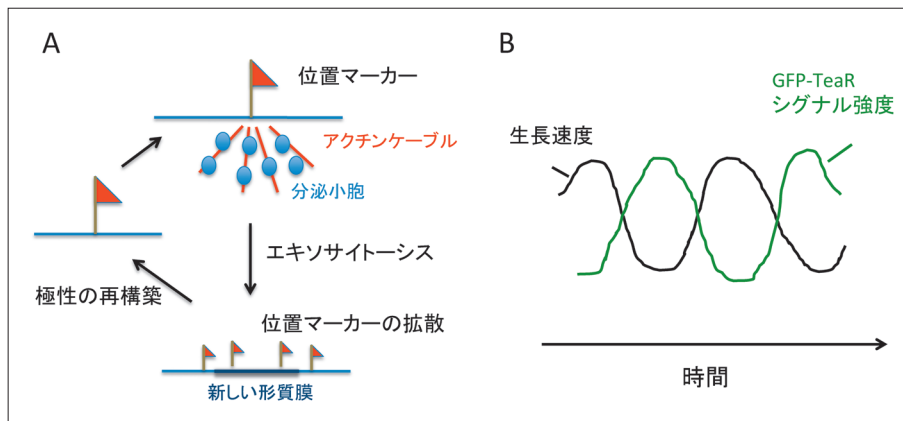


図7 ■ 菌糸生長と極性の再構築

(A) エキソサイトーシスと極性の再構築のモデル。(B) 菌糸の伸長速度とGFP-TeaRのシグナル強度の相関の略図。

が起きる(図7A)。それにより細胞壁合成関連酵素が、菌糸先端に供給され、新たに細胞壁が合成される。そして、小胞の形質膜への融合が、形質膜の伸長を促し、細胞が伸長する。形質膜の位置マーカーが局在する部位で、エキソサイトーシスが起これば小胞が形質膜に融合した後、何が起きるか。新しく形質膜が形成されることで、形質膜に局在した位置マーカーが拡散する可能性がある(図7A)。もし位置マーカーが、拡散するのであれば、再び極性部位に集中するように、極性が再構築される必要がある。極性の維持と極性生長は、本来矛盾した側面をもっているのかもしれない。(この場合は、位置マーカーの蓄積が小胞輸送によってポジティブに制御されないことを前提とする。ポジティブに制御される例として、出芽酵母の極性マーカーであるCdc42の局在化の場合、小胞輸送によりCdc42自身や、その活性化を促すGEF(Guanine-nucleotide Exchange Factor)であるCdc24が、極性部位に輸送されることで、Cdc42の局在化が安定するというモデルがある<sup>(50)</sup>。しかし、最近の数値モデルでは、活発な小胞輸送がCdc42の局在化を阻害するという報告もある<sup>(51)</sup>。)

経時的に *A. nidulans* の菌糸生長を観察し、菌糸の伸長速度を計測すると、一見、伸長速度は一定のように見える。しかし、時間を10~30秒ごとに細かく見てみると、伸長速度は一定ではなく、速いときと遅いときがあり、その変化は周期的であった<sup>(52)</sup>。時間を細かく見た場合(10秒ごと)の伸長速度の周期的な増減は、複数の糸状菌で報告されている<sup>(53)</sup>。菌糸の生長速度と、形質膜に局在する位置マーカー TeaR の量の関連を解析したところ、菌糸先端のGFP-TeaRのシグナル強度も、一定ではなく、強弱が見られた<sup>(52)</sup>。おもしろいことに、生育速度が遅いときにGFPのシグナル強度が上昇し、逆に、生育速度が速いときGFPのシグナル強度が低下する傾向が見られた(図7B)。菌糸先端のアクチンケー

ブル(トロポマイオシンによる標識)の場合にも、生育速度とGFPシグナル強度の関連が見られた。これらの結果は、先に述べたように、エキソサイトーシスによって位置マーカーが拡散し、その後、極性の再構築によって位置マーカーが再び極性部位に集中するというモデルを支持している。

菌糸の生長速度が周期的であるということは、菌糸先端でのエキソサイトーシスが周期的に起こる可能性を示唆している。もしエキソサイトーシスに周期があるのなら、何がエキソサイトーシスのタイミングを制御しているのだろうか。その候補の一つとして $\text{Ca}^{2+}$  イオンが挙げられる。 $\text{Ca}^{2+}$  イオンを可視化するマーカーとして、カルモジュリンとFRET(Fluorescence Resonance Energy Transfer)を組み合わせた「カメレオン」が知られている<sup>(54)</sup>。この $\text{Ca}^{2+}$  イオンのバイオセンサーであるカメレオンを、ある糸状菌で発現させた場合、菌糸先端付近で $\text{Ca}^{2+}$  イオンの周期的な増減が見られた<sup>(55)</sup>。そして、 $\text{Ca}^{2+}$  イオンの増減の周期は、生育速度によって異なっていた。

このような $\text{Ca}^{2+}$  イオンの増減周期という現象は、動物細胞、植物細胞でも知られている<sup>(56~59)</sup>。先端生長を示す植物の根毛細胞においても、細胞先端付近で $\text{Ca}^{2+}$  イオンの増減周期が見られる。そして、生長速度も周期的に増減し、その周期が、 $\text{Ca}^{2+}$  イオンの増減周期と相関する<sup>(57)</sup>。植物細胞では、局所的な $\text{Ca}^{2+}$  イオンの増加により、複数のシグナル経路がアクチン結合タンパク質群(villin, gelsolin, profilinなど)を活性化することで、アクチン細胞骨格が脱重合し、それにより生長速度が低下し、逆に、 $\text{Ca}^{2+}$  イオンが低下するとアクチン結合タンパク質群の活性が低下し、アクチン細胞骨格が重合し、生長速度が増すというモデルがある<sup>(58)</sup>。神経細胞におけるシナプス小胞の形質膜への融合も、 $\text{Ca}^{2+}$  イオンにより制御されている<sup>(59)</sup>。極性生長を示さない動物

培養細胞においても、局所的には、 $\text{Ca}^{2+}$  イオンの増減、アクチンの重合-脱重合化、エキソサイトーシスに周期が存在し、それぞれのタイミングに相関が見られる<sup>(56)</sup>。局所的な細胞生長が周期的に起きるという現象は、幅広く保存されたものなのかもしれない。特に、糸状菌をはじめとする極性生長を示す細胞は、その周期によって極性を再構築するのもかもしれない。極性の集中に、微小管の菌糸先端頂点への収束が必要である可能性は、前章で述べた。微小管の菌糸先端への到達、cell end markerの蓄積、アクチンケーブルの重合-脱重合、エキソサイトーシス、菌糸伸長という、一連の現象がどのようなタイミングで起きるのか、それらの相関と協調性について、解析を行っているところである<sup>(52)</sup>。

## おわりに

本稿では、糸状菌の極性生長という一見単純な現象を、いくつかの異なる視点から概説してきた。紙面の都合上、十分に議論されていない箇所もあるが、概略をつかむのに役立てていただければありがたい。現在、分子レベルでさまざまな知見が蓄積されてきており、特に酵母では、極性生長にかかわる主要な登場タンパク質は、すでに明らかにされているように思われる。しかし、個々の機能が判明し、モデルが提唱されても、現象の理解には届いていないように感じる。理解するとはどういうことか、哲学的な問題も絡んでくるのであろう。近年、蛍光顕微鏡技術の進歩により、時間空間分解能が飛躍的に上昇し、大量の定量データを取得することが可能になった。特に酵母では、タンパク質の局在の定量的データをもとにして、数理モデルとシミュレーション解析により、極性生長を *in silico* で再構築することで、極性生長を理解しようとする試みが行われている。シミュレーション解析の重要性を評価するには、もう少し年月を待つ必要があるかもしれないが、*in vivo* の反応を理解するのに、*in vitro* の再構築系が役立つことは、多くの方が同意していただけると思う。それと同様に、*in natura* な生命現象を理解するのに、*in silico* での再構築というアプローチが、今後必要になるであろうと感じ、これを試みている今日この頃である。

## 文献

- 1) The 200th Anniversary of the Hypha: *Fungal Biol.*, **115**, 443 (2011).
- 2) A. Virag & S. D. Harris: *Mycol. Res.*, **110**, 4 (2006).
- 3) G. Steinberg: *Eukaryot. Cell*, **6**, 351 (2007).
- 4) R. Fischer, N. Zekert & N. Takeshita: *Mol. Microbiol.*,

- 68, 813 (2008).
- 5) A. Berepiki, A. Lichius & N. D. Read: *Nat. Rev. Microbiol.*, **9**, 876 (2011).
- 6) P. Sudbery: *Fungal. Genet. Biol.*, **48**, 849 (2011).
- 7) R. Li & G. G. Gundersen: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **9**, 860 (2008).
- 8) S. E. Siegrist & C. Q. Doe: *Genes Dev.*, **21**, 483 (2007).
- 9) A. Akhmanova & M. O. Steinmetz: *J. Cell Sci.*, **123**, 3415 (2010).
- 10) S. Konzack, P. E. Rischitor, C. Enke & R. Fischer: *Mol. Biol. Cell*, **16**, 497 (2005).
- 11) M. J. Egan, M. A. McClintock & S. L. Reck-Peterson: *Curr. Opin. Microbiol.*, **15**, 637 (2012).
- 12) G. Steinberg: *Curr. Opin. Microbiol.*, **14**, 660 (2011).
- 13) N. Taheri-Talesh, Y. Xiong & B. R. Oakley: *PLoS One*, **7**, e31218 (2012).
- 14) L. Araujo-Bazán, M. A. Peñalva & E. A. Espeso: *Mol. Microbiol.*, **67**, 891 (2008).
- 15) E. Coudrier & C. G. Almeida: *Bioarchitecture*, **1**, 230 (2011).
- 16) K. E. Sharpless & S. D. Harris: *Mol. Biol. Cell*, **13**, 469 (2002).
- 17) N. Taheri-Talesh, T. Horio, L. Araujo-Bazán, X. Dou, E. A. Espeso, M. A. Peñalva, S. A. Osmani & B. R. Oakley: *Mol. Biol. Cell*, **19**, 1439 (2008).
- 18) A. Markina-Iñarrairaegui, A. Pantazopoulou, E. A. Espeso & M. A. Peñalva: *PLoS One*, **8**, e67154 (2013).
- 19) M. Riquelme, C. G. Reynaga-Peña, G. Gierz & S. Bartnicki-García: *Fungal. Genet. Biol.*, **24**, 101 (1998).
- 20) N. Takeshita, Y. Higashitsuji, S. Konzack & R. Fischer: *Mol. Biol. Cell*, **19**, 339 (2008).
- 21) N. Takeshita & R. Fischer: *Fungal. Biol.*, **115**, 506 (2011).
- 22) Y. Higashitsuji, S. Herrero, N. Takeshita & R. Fischer: *Eukaryot. Cell*, **8**, 957 (2009).
- 23) N. Takeshita, D. Mania, S. Herrero, Y. Ishitsuka, G. U. Nienhaus, M. Podolski, J. Howard & R. Fischer: *J. Cell Sci.*, in press (2013).
- 24) B. D. Shaw, D. Chung, C. Wang, L. A. Quintanilla & S. Upadhyay: *Fungal. Biol.*, **115**, 541 (2011).
- 25) S. Upadhyay & B. D. Shaw: *Mol. Microbiol.*, **68**, 690 (2008).
- 26) J. Valdez-Taubas & H.R.B. Pelham: *Curr. Biol.*, **13**, 1636 (2003).
- 27) S. Torralba, M. Raudaskoski, A. M. Pedregosa & F. Laborda: *Microbiology*, **144**, 45 (1998).
- 28) T. Horio & B. R. Oakley: *Mol. Biol. Cell*, **16**, 918 (2005).
- 29) J. Mata & P. Nurse: *Cell*, **89**, 939 (1997).
- 30) H. A. Snaith & K. E. Sawin: *Nature*, **423**, 647 (2003).
- 31) D. Veith, N. Scherr, V. P. Efimov, R. Fischer: *J. Cell Sci.*, **118**, 3705 (2005).
- 32) A. Casamayor & M. Snyder: *Curr. Opin. Microbiol.*, **5**, 179 (2002).
- 33) H. Si, D. Justa-Schuch, S. Seiler & S. D. Harris: *Genetics*, **185**, 165 (2010).
- 34) S. D. Harris: *Mycologia*, **100**, 823 (2008).
- 35) F. J. Alvarez, L. M. Douglas & J. B. Konopka: *Eukaryot. Cell*, **6**, 755 (2007).
- 36) N. Takeshita, G. Diallinas & R. Fischer: *Mol. Microbiol.*, **83**, 1136 (2012).
- 37) M. Bagnat & K. Simons: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **99**, 14183 (2002).



- 38) S. W. Martin & J. B. Konopka: *Eukaryot. Cell*, **3**, 675 (2004).
- 39) M. Bagnat & K. Simons: *Biol. Chem.*, **383**, 1475 (2002).
- 40) S. Li, L. Du, G. Yuen & S. D. Harris: *Mol. Biol. Cell*, **17**, 1218 (2006).
- 41) D. Mania, K. Hilpert, S. Ruden, R. Fischer & N. Takeshita: *Appl. Environ. Microbiol.*, **76**, 7102 (2010).
- 42) T. Takeda & F. Chang: *Curr. Biol.*, **15**, 1331 (2005).
- 43) N. E. Ziolkowska, R. Christiano & T. C. Walther: *Trends Cell Biol.*, **190**, 491 (2012).
- 44) I. Vangelatos, K. Roumelioti, C. Gournas, T. Suarez, C. Scazzocchio & V. Sophianopoulou: *Eukaryot. Cell*, **9**, 1441 (2010).
- 45) A. Akhmanova & M. O. Steinmetz: *J. Cell Sci.*, **123**, 3415 (2010).
- 46) X. Xiang: *J. Cell Biol.*, **172**, 651 (2006).
- 47) G. J. Brouhard, J. H. Stear, T. L. Noetzel, J. Al-Bassam, K. Kinoshita, S. C. Harrison, J. Howard, A. A. Hyman: *Cell*, **132**, 79 (2008).
- 48) C. Enke, N. Zekert, D. Veith, C. Schaaf, S. Konzack & R. Fischer: *Eukaryot. Cell*, **6**, 555 (2007).
- 49) O. Hachet, M. Berthelot-Grosjean, K. Kokkoris, V. Vincenzetti, J. Moosbrugger & S. G. Martin: *Cell*, **145**, 1116 (2011).
- 50) R. Wedlich-Soldner, S. Altschuler, L. Wu & R. Li: *Science*, **299**, 1231 (2003).
- 51) N. S. Savage, A. T. Layton & D. J. Lew: *Mol. Biol. Cell*, **23**, 1998 (2012).
- 52) Y. Ishitsuka, N. Savage, Y. Li, A. Berg, G. U. Nienhaus, R. Fischer, N. Takeshita: unpublished
- 53) R. Lopez-Franco, S. Bartnicki-Garcia & C. E. Bracker: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 12228 (1994).
- 54) A. Miyawaki, J. Llopis, R. Heim, J. M. McCaffery, J. A. Adams, M. Ikura & R. Y. Tsien: *Nature*, **388**, 882 (1997).
- 55) H. S. Kim, K. J. Czymmek, A. Patel, S. Modla, A. Nohe, R. Duncan, S. Gilroy, S. Kang: *Fungal. Genet. Biol.*, **49**, 589 (2012).
- 56) R. Wollman & T. Meyer: *Nature Cell Biol.*, **14**, 1261 (2012).
- 57) G. B. Monshausen, M. A. Messerli & S. Gilroy: *Plant Physiol.*, **147**, 1690 (2008).
- 58) L. Cárdenas, A. Lovy-Wheeler, J. G. Kunkel & P. K. Hepler: *Plant Physiol.*, **146**, 1611 (2008).
- 59) R. Schneggenburger & E. Neher: *Curr. Opin. Neurobiol.*, **15**, 266 (2005).

## プロフィール



### 竹下 典男 (Norio TAKESHITA)

＜略歴＞2006年東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命工学専攻学科博士課程修了／同年ポスドクアレクサンダー・フンボルト財団フェロー，University of Karlsruhe, Applied Bioscience, Dept. Microbiology／2008年Research Associate, Applied Bioscience, Dept. Microbiology, Karlsruhe Institute of Technology (KIT)／2011年グループリーダー，Applied Bioscience, Dept. Microbiology, Karlsruhe Institute of Technology (KIT)  
 ＜研究テーマと抱負＞細胞の形態形成，細胞骨格，ゆらぎ＜趣味＞サッカー