

課題番号	LS123
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	シナプス伝達制御機構とその破綻によるシナプス疾患の病態機構の解明
研究機関・ 部局・職名	生理学研究所・細胞器官研究系・教授
氏名	深田 正紀

1. 当該年度の研究目的

私達の脳は神経細胞のシナプスという接続部を介して互いに情報を伝達している。この情報伝達の効率は刺激の種類によって柔軟に変化し、記憶や学習の基礎を成している。一方、この制御が破綻すると、神経回路の異常発火やシナプス伝達の低下などの異常を引き起こし、てんかんや認知症等の疾患の一因となる。本研究では私達が独自に発見したシナプス伝達を制御する1) 新規のリガンド・受容体 (LGI1/ADAM22)、および2) 新規の酵素群 (パルミトイル化脂質修飾酵素 DHHC 蛋白質) を手がかりにシナプス伝達 (とりわけ脳の速い興奮性シナプス伝達を司る AMPA 受容体を介したシナプス伝達) の根幹的な制御機構を解明し、精神・神経疾患の病態解明を目指す。さらに、3) AMPA 受容体以外のリガンド作動性イオンチャネルの制御機構を新たな制御分子を同定することにより解明する。

2. 研究の実施状況

1) LGI1 による AMPA 受容体を介したシナプス伝達制御機構とてんかん発症機序の解明
私達はこれまでに、てんかん関連リガンドLGI1遺伝子欠損マウス (K0マウス) を作製し、すべてのLGI1 K0が致死性てんかんを引き起こすことを見出している。今年度はLGI1の作用機構を明らかにするために、家族性てんかん家系で報告されているLGI1変異体を単離し、その機能解析を進めた。すでに、ヒトで見られる変異を有するモデルマウスを2系統作成し、てんかんを発症することを見出している (Yokoi N et al, 投稿準備中)。また、てんかんの焦点を明らかにするために脳領域特異的にLGI1を発現するマウスを3系統作成し、機能回復実験を進めている。一方、ヘルシンキ大学のLohi博士との国際共同研究によりLGI2の変異がイヌの良性焦点てんかん発症を引き起こすことを見出した (Seppala et al, PLoS Genet, 2011)

2) パルミトイル化サイクルによるAMPA受容体を介したシナプス伝達制御機構の解明
AMPA受容体のシナプス発現量はシナプスに存在する足場蛋白質PSD-95 (パルミトイル化PSD-95) の量に依存する。今年度は昨年度開発したパルミトイル化PSD-95を特異的に認識するプローブを用いて、これまで知られていなかった新規のサブドメイン構造を発見した (Fukata Y et al, 投稿準備中)。このシナプス構造とAMPA受容体との関連を検討することによ

り、新たなシナプス伝達制御機構の解明を目指している。

3) AMPA受容体以外のリガンド作動性興奮性イオンチャネルの制御機構の解明

ニコチン性アセチルコリン受容体の制御分子として同定されたLynx関連蛋白質に着目してファミリー分子をクローニングし、プロテオミクス的手法を駆使してその蛋白質複合体構成分子を同定した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 3 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Levy AD, Devignot V, Fukata Y, Fukata M, Sobel A, Chauvin S: Subcellular Golgi localization of Stathmin family proteins is promoted by a specific set of DHHC palmitoyl transferases. Mol Biol Cell 22:1930–1942, 2011 2. Seppala EH, Jokinen TS, Fukata M, Fukata Y, Webster MT, Karlsson EK, Kilpinen SK, Steffen F, Dietschi E, Leeb T, Eklund R, Zhao X, Rilstone JJ, Lindblad-Toh K, Minassian BA, Lohi H: LGI2 Truncation Causes a Remitting Focal Epilepsy in Dogs. PLoS Genetics 7:e1002194, 2011 <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Yokoi N, Fukata M, Fukata Y: Synaptic plasticity regulated by protein-protein interactions and posttranslational modifications. International Review of Cell & Molecular Biology, in press
<p>会議発表 計 12 件</p>	<p>専門家向け 計 12 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fukata M Dynamic protein palmitoylation in synaptic transmission 札幌 (2011/6/28–7/1) The 30th NAITO conference 2. 深田正紀 てんかん関連蛋白質複合体の抗体作製・発現解析支援 神戸 (2011/8/22) 包括脳・第2回夏のワークショップ 3. 深田正紀 脂質修飾による蛋白質の構造変化を認識するバイオセンサー 東京 (2011/9/10) 俯瞰ワークショップ「構造生命科学」 4. 深田正紀 深田優子 ヒト側頭葉てんかん関連蛋白質 LGI1 の機能解析 東京 (2011/9/17) 第23回日本神経免疫学会学術集会

	<p>5. Fukata M, Dimitrov A, Noritake J, Vielemeyer O, Perez F, Fukata Y 構造特異的バイオセンサーによるパルミトイル化 PSD-95 の動態可視化 京都 (2011/9/23) 第 84 回日本生化学会大会</p> <p>6. 深田正紀 新規てんかんモデル動物の紹介 LGI1 新潟 (2011/10/7) 第 45 回日本てんかん学会</p> <p>7. Fukata M, Watanabe O, Ohkawa T, Yokoi N, Fukata Y Systematic identification of autoantigens for immune-mediated neurological disorders Washington DC (2011/11/12-11/16) 41st Annual Meeting Neuroscience 2011 SFN</p> <p>8. Fukata Y, Dimitrov A, Noritake J, Vielemeyer O, Perez F, Fukata M Visualization of endogenous palmitoylated PSD-95 reveals local palmitoyltransferase-induced nucleation of postsynaptic assembly Washington DC (2011/11/12-11/16) 41st Annual Meeting Neuroscience 2011 SFN</p> <p>9. Yokoi N, Fukata M, Fukata Y Molecular and Cellular characterization of epilepsy-related LGI1 mutations Washington DC (2011/11/12-11/16) 41st Annual Meeting Neuroscience 2011 SFN</p> <p>10. Fukata M, Dimitrov A, Noritake J, Vielemeyer O, Perez F, Fukata Y Local palmitoyltransferase activity induces nucleation of postsynaptic protein assembly Denver, CO (2011/12/3-12/7) 51st Annual Meeting The American Society for Cell Biology</p> <p>11. Fukata Y, Yokoi N, Ohkawa T, Fukata M Molecular dissection of epilepsy-related neuronal secreted protein, LGI1 Denver, CO (2011/12/3-12/7) 51st Annual Meeting The American Society for Cell Biology</p> <p>12. Fukata M Molecular mechanisms of epilepsy by LGI1 dysfunction 松本 (2012/3/29-31) 第 89 回日本生理学会大会</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 0 件</p>	

様式19 別紙1

<p>産業財産権 出願・取得状 況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>該当なし。</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>1. 生理学研究所一般公開、2011/11/5、岡崎市（生理学研究所） （対象者）地域の一般市民約2,000人 （内容）研究室を公開し、本助成金で支援を受けて行う研究の内容を分かりやすく紹介しながら、簡単な公開実験（観察）を実施した。市民の意見、感想を聞く機会とすると共に、次世代（小、中、高等学校）に研究に対する興味を抱いてもらえるような機会となるよう努めた。</p> <p>2. 出前授業、2011/9/29、岡崎市（岡崎市立矢作中学） （対象者）中学生約40名 （内容）「細胞の動く仕組み」について動画を用いた授業を行い、生命科学に興味を抱いてもらえるような機会となるよう努めた。</p> <p>3. 出前授業、2011/6/23、岡崎市（岡崎市立六ツ美北中学） （対象者）中学生約40名 （内容）「細胞の動く仕組み」について動画を用いた授業を行い、生命科学に興味を抱いてもらえるような機会となるよう努めた。</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計0件</p>	<p>該当なし。</p>
<p>その他</p>	<p>該当なし。</p>

4. その他特記事項

該当なし。

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	133,000,000	93,000,000	0	40,000,000	0
間接経費	39,900,000	27,900,000	0	12,000,000	0
合計	172,900,000	120,900,000	0	52,000,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	93,000,000	0	0	93,000,000	5,375,833	87,624,167	0
間接経費	27,900,000	0	0	27,900,000	0	27,900,000	0
合計	120,900,000	0	0	120,900,000	5,375,833	115,524,167	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	3,407,638	サーマルサイクラー, リポフェクトアミン試薬他
旅費	694,500	研究成果発表旅費(神戸国際会議場)他
謝金・人件費等	1,158,374	技術支援員人件費
その他	115,321	英文校正, 運搬費他
直接経費計	5,375,833	
間接経費計	0	
合計	5,375,833	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
サーマルサイク ラー	s1000・バイオラッ ド	1	798,000	798,000	2011/6/21	生理学研究所
				0		
				0		