

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

氏名： 深田正紀

機関名： 大学共同利用機関法人自然科学研究機構生理学研究所

1. 研究の背景

私共の脳は無数の神経細胞から成り、シナプスという接続部を介して互いに情報伝達（シナプス伝達）を行っている。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。

2. 研究の目標

本研究では私共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、および2)新規の酵素群を手がかりに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。最終的には「脳がどのように機能を遂行し、疾患においてどのようにその機能が破綻するのか」について解答を導き出すことを目指す。

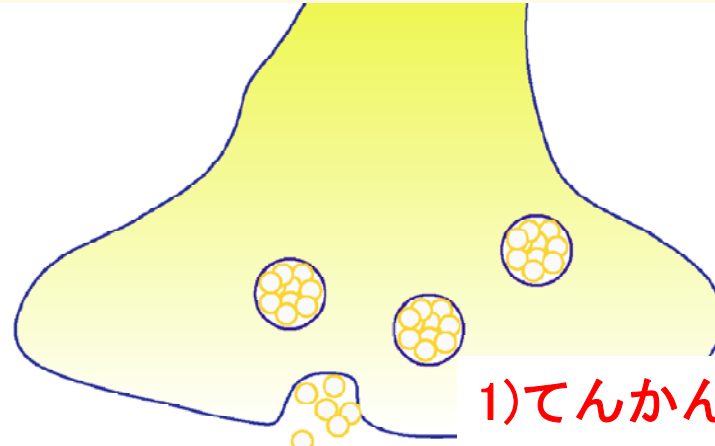
3. 研究の特色

本研究は特異性と定量性を重視した生化学的手法に基づいて、私どもが最近独自に発見した蛋白質に立脚しており独創性が高い。また、上述のリガンド蛋白質が欠損したてんかんモデル動物の作成にも成功しており、分子から個体、病態に至る包括的な研究を行えることも特色である。

4. 将来的に期待される効果や応用分野

現在用いられている薬剤の大半がリガンド・受容体や酵素を標的としていることから、私どもが研究対象にしている新規のリガンド・受容体や酵素群はシナプス伝達修飾薬剤の新たな標的になることが十分に期待される。

シナプス伝達を制御する2つの中核分子に基づく研究



1) てんかん関連リガンド・受容体
LGI1

AMPA受容体

ADAM22

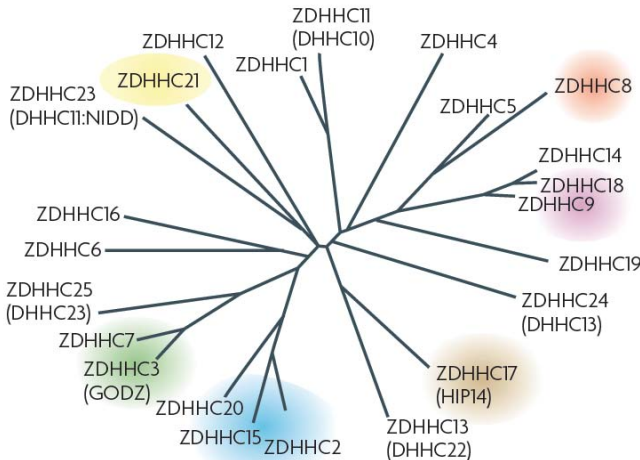
PSD-95

2) パルミトイル化酵素
DHHC2



LGI1 KOマウス

Fukata Y et al, Science 2006;
Fukata Y et al, PNAS 2010



パルミトイル化酵素ファミリー

Fukata M et al, Neuron 2004;

Fukata Y and Fukata M, Nat Rev Neurosci 2010

期待できる研究成果と波及効果

独自に発見した

- 1) てんかん関連リガンド・受容体
 - 2) パルミトイル化酵素群
- を手がかりとして

興奮性シナプス伝達制御機構を解明する



研究成果

1. てんかんの病態解明、疾患モデル動物の開発
2. パルミトイル化修飾によるシナプス機能制御



波及効果

1. 新たな作用点を有する抗てんかん薬の開発（医療への貢献）
2. 様々な蛋白質の細胞内局在決定機構（生命科学への貢献）