

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) 実績報告書

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	133,000,000	133,000,000	0	133,000,000	133,000,000	0	0
間接経費	39,900,000	39,900,000	0	39,900,000	39,900,000	0	0
合計	172,900,000	172,900,000	0	172,900,000	172,900,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	0	3,407,638	95,541,405	25,409,373	124,358,416
旅費	0	694,500	127,260	280,600	1,102,360
謝金・人件費等	0	1,158,374	1,259,140	672,178	3,089,692
その他	0	115,321	1,688,245	2,645,966	4,449,532
直接経費計	0	5,375,833	98,616,050	29,008,117	133,000,000
間接経費計	0	0	3,986,069	35,913,931	39,900,000
合計	0	5,375,833	102,602,119	64,922,048	172,900,000

4. 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
超解像レーザー顕微鏡	ライカ TCS STED CW	1	80,850,000	80,850,000	2012/5/14	生理学研究所
顕微鏡用培養装置	東海ヒット INUB-GSI-F1	1	1,102,500	1,102,500	2012/5/15	生理学研究所
(消耗品)トランスジェニックマウスの作出	フェニックスバイオ Thy1:LRR3-EPTP1	1	895,492	895,492	2012/5/30	生理学研究所
(消耗品)Anti-LGI1 antibody 他1式	アブカム ab30868	1	530,061	530,061	2012/7/27	生理学研究所
(消耗品)トランスジェニックマウスの作出	フェニックスバイオ	1	1,045,117	1,045,117	2012/7/27	生理学研究所
(消耗品)B-27添加物他1式	ライフテクノロジーズ	1	554,316	554,316	2012/8/2	生理学研究所
(消耗品)Protein A Sepharose 他1式	GEヘルスケア	1	879,749	879,749	2013/4/3	生理学研究所
(消耗品)牛胎児血清他1式	SAFC	1	560,652	560,652	2013/4/5	生理学研究所
(消耗品)QIAfilter Plasmid Midi Kit (25)他1式	キアゲン	1	555,697	555,697	2013/4/19	生理学研究所
(消耗品)B-27添加物他1式	ライフテクノロジーズ	1	755,095	755,095	2013/8/9	生理学研究所
スライスパッチクランプシステム	フィジオテック社製 SP-Phy-SYS-1	1	12,638,246	12,638,246	2014/2/17	生理学研究所
(消耗品)Vectastain Elite ABC Standard kit他1式	ベクター	1	686,054	686,054	2014/2/28	生理学研究所

5. 研究成果の概要

本研究では神経シナプスの機能を調節するメカニズムと、その破綻により生じる疾患の病態機構の解明を目指した。まず、私達は生きた神経細胞のありのままのシナプスを超解像で観察する手法を開発し、1個のシナプスがさらに小さなナドメインからなることを発見した。また、脂質修飾酵素DHHC2がナドメイン形成を介して、シナプスの数とサイズを規定するメカニズムを明らかにした。さらに、私達はてんかん関連分子LGI1に変異をもつヒトてんかんモデルマウスを作成し、その病態を明らかにし、新しいてんかん治療法を提案した。また、けいれんや記憶障害を伴う自己免疫性辺縁系脳炎の診断に実用可能な検査法を開発し、LGI1自己抗体による病態機構を明らかにした。

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)
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Mechanisms for synaptic transmission and their disturbance in neurological disorders
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	生理学研究所・細胞器官研究系・教授
	Department of Cell Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Professor
氏名 (下段英語表記)	深田 正紀
	Masaki Fukata

研究成果の概要

(和文): 本研究では神経シナプスの機能を調節するメカニズムと、その破綻により生じる疾患の病態機構の解明を目指した。まず、私達は生きた神経細胞のありのままのシナプスを超解像で観察する手法を開発し、1 個のシナプスがさらに小さなナドメインからなることを発見した。また、脂質修飾酵素 DHHC2 がナドメイン形成を介して、シナプスの数とサイズを規定するメカニズムを明らかにした。さらに、私達はてんかん関連分子 LGI1 に変異をもつヒトてんかんモデルマウスを作成し、その病態を明らかにし、新しいてんかん治療法を提案した。また、けいれんや記憶障害を伴う自己免疫性辺縁系脳炎の診断に実用可能な検査法を開発し、LGI1 自己抗体による病態機構を明らかにした。

(英文): In this project, we aimed to elucidate the regulatory mechanisms for synaptic transmission and clarify the etiology of neuropsychiatric disorders. We first succeeded in visualizing the authentic postsynaptic membranes by combining our developed probe with live-cell super-resolution imaging, and discovered subsynaptic nanodomains that serve as elementary units of the postsynaptic membranes. We also found that a spine membrane-inserted DHHC2 palmitoyltransferase regulates the number and size of postsynaptic membrane regions. Second,

we generated mouse models for LGI1-mutated human epilepsy, clarified pathogenic mechanisms of LGI1 mutations, and proposed the novel therapeutic strategy for human epilepsy. Finally, we developed a diagnostic test for autoimmune-mediated limbic encephalitis characterized by seizures and memory impairments, and demonstrated the pathogenic mechanism of LGI1 autoantibodies in limbic encephalitis.

1. 執行金額 172,900,000 円
(うち、直接経費 133,000,000 円、間接経費 39,900,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

神経シナプス間の情報伝達の効率は脳の活動状況や外界からの入力刺激によって柔軟に変化し、これが記憶や学習など脳高次機能の基盤となっている。この制御機構が破綻すると、神経回路の異常発火やシナプス伝達低下などのシナプス伝達異常を引き起こし、てんかんや認知症等の精神・神経疾患の重要な一因となる。逆に、これら疾患の原因遺伝子産物は精緻なシナプス伝達のために必須の機能を果たしていると考えられる。すなわち「シナプス伝達の制御機構」と「シナプス伝達異常症（シナプス疾患）の病態」の解明は表裏一体の関係にある。

近年、脳内の速い興奮性シナプス伝達の大部分を司る AMPA 型グルタミン酸受容体(AMPA 受容体)のシナプスにおける発現量がシナプス伝達効率を決定し、シナプス可塑性の根幹をなすことが明らかになってきた。したがって、AMPA 受容体がどのようにしてシナプス膜へ輸送され、その機能が制御されているかは現在の神経科学における極めて重要な命題である。

本研究では特異性と定量性を重視した生化学的手法に基づいて、私どもが発見した AMPA 受容体制御分子群、(1)てんかん関連リガンド・受容体 LGI1・ADAM22、および(2)パルミトイル化脂質修飾酵素ファミリーを手がかりに、シナプス伝達の根幹的な制御機構を解明する。具体的には以下の項目の解明(あるいは開発)を目指した。

(1) LGI1 による AMPA 受容体制御機構とてんかん発症機序の解明

① LGI1 の作用機構と分泌制御機構の解明、②てんかん発作の原因となる神経回路の同定

(2) パルミトイル化サイクルによる AMPA 受容体制御機構の解明

① パルミトイル化 PSD-95 動態の可視化、② 脱パルミトイル化酵素の同定

本研究により AMPA 受容体の制御機構が明らかになれば、精神・神経疾患病態の理解を深めるとともに、シナプス伝達を修飾する薬剤の開発にも貢献できると考えられる。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、研究対象にしている LGI1・ADAM22 やパルミトイル化酵素はシナプス伝達修飾薬剤の標的になることが大いに期待される。

4. 研究計画・方法

(1) LGI1 による AMPA 受容体制御機構とてんかん発症機序の解明

(1)-① LGI1 の作用機構と分泌制御機構の解明:ヒトてんかん患者で報告されている 22 種類の LGI1 変異体を単離しその性状を調べることにより、LGI1 の本来の機能に迫り、かつてんかんにおける病態機構を明らかにする。また、LGI1 に対する自己抗体がけいれんや記憶・認知機能障害を主訴とするヒトの自己免疫性辺縁系脳炎で報告されたことから、LGI1 自己抗体の作用機序を通じて LGI1 の生理機能の解明、および辺縁系脳炎の病態機構の解明を試みる。

(1)-② てんかん発作の原因となる神経回路の同定

LGI1 ノックアウト(KO)マウスの海馬神経細胞種毎に LGI1 を発現させ、LGI1KO マウスのでんかんが救済されるかを検討し、てんかんの責任回路の同定を試みる。

(2) パルミトイル化サイクルによる AMPA 受容体制御機構の解明

(2)-① パルミトイル化 PSD-95 動態の可視化

パルミトイル化 PSD-95 の動態を可視化するためのプローブを開発し、超解像顕微鏡(STED 顕微鏡;平成 24 年度本助成金により購入)を組み合わせ、高い時・空間的分解能を得て内在性 PSD-95 のパルミトイル化状態を観察し、パルミトイル化 PSD-95 動態を可視化する。

(2)-② 脱パルミトイル化酵素の同定

脱パルミトイル化酵素候補遺伝子群をゲノムから単離し、その脱パルミトイル化酵素活性を評価し、その生理機能を解明する。

以上の実験を通じて、LGI1 および、PSD-95 パルミトイル化制御酵素群による AMPA 受容体の制御機構を明らかにし、それらの機能欠損により引き起こされる病態機構を解明する。

5. 研究成果・波及効果

(1) LGI1 による AMPA 受容体制御機構とてんかん発症機序の解明

(1)-① LGI1 の作用機構と分泌制御機構の解明:ヒトてんかん患者で報告されている 22 種類の LGI1 変異体を分泌不全型と分泌型に分類し、それらの中から代表的変異を 2 種類選択しヒトてんかんモデルマウスを作製した。そして、これら LGI1 変異体の病態機構を明らかにし、病態に基づく治療法を開発し新たなてんかん治療戦略の手がかりを得た(投稿中)。

また、私達は辺縁系脳炎で見出された LGI1 自己抗体の作用機序がてんかん・けいれん発症機序を説明するのではないかと考え、自己免疫性辺縁系脳炎患者血清を網羅的に解析した(鹿児島大学・渡邊修博士との共同研究)。患者血清 145 例からシナプスタンパク質に対する自己抗体として、LGI1、AMPA 受容体などに対する既知の自己抗体以外に、7種類の新規自己抗体を同定した。次に見出した各種自己抗体価と疾患の関連を定量的に評価する実験系を確立し、LGI1 自己抗体が辺縁系脳炎患者で最も高頻度に出現し、特異的かつ単独で辺縁系脳炎と関連することを明らかにした。さらに、LGI1 自己抗体が LGI1 とその受容体である ADAM22 との結合を可逆的に阻害し、結果としてシナプスにおける AMPA 受容体数を低下させることを明らかにした(Ohkawa et al, J Neurosci 2013)。この結果は LGI1 と ADAM22 との結合が低下すると後天的にもけいれんおよ

び認知・記憶障害がおこることを示唆するもので、LGI1/ADAM22 結合による AMPA 受容体機能制御が、正常な脳興奮や脳高次機能における普遍的、根源的なシステムであることを実証したものである。

(1)-② てんかん発作の原因となる神経回路の同定

まず、組織学的解析により LGI1 は脳内のとくに海馬歯状回、CA3 領域で発現が高く、興奮性の顆粒細胞、CA3 錐体細胞、海馬門苔状細胞と抑制性神経細胞に発現することを見出した。また、野生型マウスと LGI1 KO マウスとの比較により、海馬組織において ADAM22 受容体の染色性が著しく低下することを見出した。さらに、海馬歯状回で AMPA 受容体の染色性が低下することを明らかにした(北海道大学・渡辺雅彦先生との共同研究: Ohkawa et al, J Neurosci 2013)。そこで、LGI1 機能不全によるてんかん発症に関わる責任神経回路を同定するために、神経細胞種特異的に LGI1 を発現させ、LGI1 KO マウスのてんかん表現型を救済できるかどうか検討した(投稿準備中)。

(2) パルミトイル化サイクルによる AMPA 受容体制御機構の解明

(2)-① パルミトイル化 PSD-95 動態の可視化

本研究ではまず、ポストシナプスの足場タンパク質である PSD-95 のパルミトイル化動態を可視化するためのプローブの開発を進め、世界で初めて脂質修飾を受けた蛋白質(パルミトイル化 PSD-95)を特異的に認識する組換え抗体を開発した(キュリー研究所 Franck Perez 博士との共同研究)。この新規プローブと超解像顕微鏡を組み合わせ、高い時・空間的分解能を得て内在性 PSD-95 のパルミトイル化状態を観察した結果、シナプス後部膜(PSD)内部にパルミトイル化 PSD-95 が形成する新規のサブドメイン構造(ナノドメイン)を発見した。このナノドメインは PSD の基本単位であると考えられ、さらにナノドメインの PSD-95 は持続的に脱パルミトイル化状態とパルミトイル化状態の間をサイクルしていることを見出した。この発見をきっかけに、我々は独自に見出していた PSD-95 パルミトイル化酵素 DHHC2 が、シナプス後部膜上で機能するユニークな酵素であり、直接ナノドメイン形成を担っていることを明らかにした。DHHC2 がシナプス局所で脱パルミトイル化酵素と共に恒常的なパルミトイルサイクルを駆動することが、ナノドメインのサイズと数の維持に必要であると考えられた。さらに、DHHC2 は神経活動依存的にナノドメインを再構築し、AMPA 受容体のシナプスにおける数を制御していることを見出した(Fukata Y et al, J Cell Biol 2013)。以上の知見は、1 神経細胞あたり 1 万個は存在するシナプスのサイズ、数、分子構成が、可塑性を保持しながら一定の範囲で一生維持されるメカニズムを説明すると考えられる。このように、これまで作製の難しかったパルミトイル化脂質修飾特異的なプローブを開発し、シナプス伝達の新しい制御機構を見出した点で、当該分野を大きくリードする成果を得た。

(2)-② 脱パルミトイル化酵素の同定

上記(2)-①の結果からも、パルミトイル化に加え、シナプス局所における PSD-95 の脱パルミトイル化の重要性は明らかであるが、生理的な脱パルミトイル化酵素は長年の間、同定されていない。我々はゲノムワイドに脱パルミトイル化酵素活性を有すると考えられる新規蛋白質ファミリーを探索し、細胞レベルで PSD-95 パルミトイル化レベルを低下させる脱パルミトイル化酵素候補遺伝子群を同定した(投稿準備中)。また、関連研究として、i) *in silico* パルミトイル化予測プログラムを応用した大規模パルミトイル化基質の探索と新規基質 Neurochondrin の性状を明らかにした(Oku et al. J Biol Chem 2013) ; ii) 我々が発見した DHHC パルミトイル化酵素ファミリーについて国内外の研究グループと共同研究を進め、パルミトイル化酵素-基質ペアの同定や新規手法の開発に貢献した (Zheng B et al. J Am Chem Soc. 2013; Lu D et al J Biol Chem 2012; Levy AD et al. Mol Biol Cell 2011)。

これらの研究成果は次の理由で、当該研究分野の発展に寄与すると共に、社会的課題の解決に向けて貢献するものである。

ア. てんかんは約1%の有病率を示す頻度の高い脳疾患であるが、現在の抗てんかん薬では治療が難しいてんかんも存在する。今回見出した LGI1/ADAM22 リガンド・受容体機能低下に基づくてんかん分子病態は、てんかんの新しい根本的治療戦略の礎として期待される。また、本研究で樹立した変異マウスはヒトてんかんモデルとしても有用である。今後、先天性変異のみでなく、辺縁系脳炎のように後天的な LGI1 機能低下と脳病態(けいれん、記憶障害など)との関連がさらに明らかになれば、本知見の応用性はさらに高まると考えられる。今後、LGI1 と ADAM22 の結合を賦活する化合物が開発できれば、従来とは異なる作用点を有する抗てんかん薬となる可能性が高く、波及効果は絶大である。さらに、本研究で確立した辺縁系脳炎自己抗体の ELISA 実験系は、辺縁系脳炎の診断や治療効果の判定に即座に実用可能である。

イ. パルミトイル化脂質修飾特異的プローブ(パルミトイル化 PSD-95 組換え抗体)は、当該分野に欠落していた画期的な研究ツールであり、同様の手法が他のパルミトイル化基質にも広く応用されるものと考えられる。また、本プローブは、これまでの GFP 蛋白質プローブよりも正確なシナプス後部膜マーカーとして有用であり、今後シナプス伝達研究に広く使用されるものと期待できる。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 12 件	(掲載済み—査読有り) 計 10 件 1. Kegel L, Jaegle M, Driegen S, Aunin E, Leslie K, Fukata Y, Watanabe M, <u>Fukata M</u> , Meijer J. Functional phylogenetic analysis of LGI proteins identifies an interaction motif crucial for myelination. Development 141:1749–1756 (2014) ISSN: 0950–1991 2. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, Watanabe M, Watanabe O, <u>Fukata M</u> . Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. J Neurosci. 33:18161–18174 (2013) ISSN 0270–6474, http://www.jneurosci.org/content/33/46/18161.long 3. Fukata Y, Dimitrov A, Boncompain G, Vielemeyer, O, Perez, F, <u>Fukata M</u> . Local palmitoylation cycles define activity-regulated postsynaptic subdomains. J Cell Biol. 202:145–161 (2013) ISSN: 1540–8140 4. Oku S, Takahashi N, Fukata Y, <u>Fukata M</u> . <i>In silico</i> screening for palmitoyl substrates reveals a role for DHH1/3/10(zDHH1/3/11)-mediated neurochondrin palmitoylation in its targeting to Rab5-positive endosomes. J Biol Chem. 288:19816–19829 (2013) ISSN: 0021–9258 5. Zheng B, Deran M, Li X, Liao X, <u>Fukata M</u> , Wu X. 2-bromopalmitate analogues as activity-based probes to explore palmitoyl acyltransferases. J Am Chem Soc. 135:7082–7085 (2013) ISSN: 0002–7863 6. Kawahara A, Kurauchi S, Fukata Y, Martínez-Hernández J, Yagihashi T, Itadani Y, Sho R, Kajiyama T, Shinzato N, Narusuye K, <u>Fukata M</u> , Luján R, Shigemoto R, Ito I. Neuronal major histocompatibility complex class I molecules are implicated in the generation of asymmetries in hippocampal circuitry. J Physiol. 591:4777–4791 (2013) ISSN: 0022–3751 7. Kusuzawa S, Honda T, Fukata Y, <u>Fukata M</u> , Kanatani S, Tanaka DH, Nakajima K. Leucine-rich glioma inactivated 1 (Lgi1), an epilepsy-related secreted protein, has a nuclear localization signal and localizes to both the cytoplasm and the nucleus of the caudal ganglionic eminence neurons. Eur J Neurosci. 36:2284–2292 (2012) ISSN: 11460–9568 8. Lu D, Sun HQ, Wang H, Barylko B, Fukata Y, <u>Fukata M</u> , Albanesi J, Yin HL. Phosphatidylinositol 4-kinase II α is palmitoylated by Golgi-localized palmitoyl transferases in a cholesterol-dependent manner. J Biol Chem. 287:21856–21865 (2012) ISSN: 0021–9258 9. Levy AD, Devignot V, Fukata Y, <u>Fukata M</u> , Sobel A, Chauvin S: Subcellular Golgi localization of Stathmin family proteins is promoted by a specific set of DHH palmitoyl transferases. Mol Biol Cell. 22:1930–1942 (2011) ISSN: 1939–4586 10. Seppala EH, Jokinen TS, <u>Fukata M</u> , 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) ISSN: 1553–7390 (掲載済み—査読無し) 計 1 件 1. Yokoi N, <u>Fukata M</u> , Fukata Y. Synaptic plasticity regulated by protein-protein interactions and posttranslational modifications. Int Rev Cell Mol Biol. 297:1–43 (2012)
----------------	--

	<p>ISSN: 19376448 (未掲載) 計 1 件</p> <p>1. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M. Identification and characterization of GABA_A receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. J Neurosci. in press</p>
<p>会議発表 計 31 件</p>	<p>専門家向け 計 31 件</p> <p>1. <u>Fukata M</u>, Sekiya A, Murakami T, Perez F, Fukata Y Role of synaptic palmitoylation cycles in the postsynaptic subdomain organization 第 36 回日本分子生物学会 神戸 (2013/12/3-6) 日本分子生物学会主催</p> <p>2. Sekiya A, Murakami T, Kobayashi K, Fukata Y, <u>Fukata M</u> Identification and characterization of depalmitoylating enzyme family in neurons 第 36 回日本分子生物学会 神戸 (2013/12/3-6) 日本分子生物学会主催</p> <p>3. Murakami T, Sekiya A, Fukata Y, <u>Fukata M</u> Regulatory mechanism of H-Ras trafficking by novel depalmitoylating enzymes 第 36 回日本分子生物学会 神戸 (2013/12/3-6) 日本分子生物学会主催</p> <p>4. Yokoi N, Fukata Y, Kase D, Miyazaki T, Jaegle M, Imoto K, Meijer D, Watanabe M, <u>Fukata M</u> Molecular pathogenic mechanisms of epilepsy caused by LGI1 mutations 43rd annual meeting of the Society for Neuroscience. San Diego, CA, USA (2013/11/9-13) Society for Neuroscience主催</p> <p>5. Yokoi N, Fukata Y, Kase D, Miyazaki T, Jaegle M, Imoto K, Meijer D, Watanabe M, <u>Fukata M</u> Pathogenic mechanism of epilepsy-related LGI1 mutations in vivo The 3rd NIPS-CIN Joint Symposium 岡崎 (2013/10/10) 生理学研究所主催</p> <p>6. <u>深田正紀</u> シナプス伝達制御の中心的機構とその破綻～新しいてんかん分子病態の解明～ がん・ゲノム・脳 支援活動 3 領域合同シンポジウム 東京 (2013/8/6) 新学術領域研究「生命科学系 3 分野支援活動」主催</p> <p>7. <u>Fukata M</u> Direct imaging of palmitoylated PSD-95 in neurons IUPS2013 Symposium. Birmingham, UK (2013/7/22-26) (国際招待講演) International Union of Physiological Sciences (IUPS)主催</p> <p>8. <u>Fukata M</u> Role of synaptic DHHC2 palmitoyl transferase in the postsynaptic subdomain organization FASEB Science Research Conference “Protein Lipidation, Signaling, and Membrane Domains, Vermont, USA (2013/7/14-19) (国際招待講演) Federation of American Societies For Experimental Biology (FASEB)主催</p> <p>9. Fukata Y, Dimitrov A, Boncompain G, Vielemeyer O, Perez F, <u>Fukata M</u> Local PSD-95 palmitoylation cycles define activity-regulated postsynaptic subdomains FASEB Science Research Conference “Protein Lipidation, Signaling, and Membrane Domains, Vermont, USA (2013/7/14-19) Federation of American Societies For Experimental Biology (FASEB)主催</p> <p>10. 横井 紀彦 <u>深田正紀</u> 深田優子 神経分泌蛋白質 LGI1 の変異を原因とする“てんかん”の分子病態機構の解明と治療法の開拓</p>

	<p>平成 25 年度 生理学研究所 研究会「シナプス恒常性維持の分子基盤とその破綻」岡崎 (2013/6/6-7) 生理学研究所主催 (自ら企画)</p> <p>11. <u>深田正紀</u> 深田優子 LGI1 変異によっておこるてんかんの分子病態の解明 第 6 回神経発生討論会 和光 (2013/3/14-15) 神経発生討論会主催</p> <p>12. <u>深田正紀</u> LGI1 変異によっておこるてんかんの分子病態の解明 第8回 東北眼疾患病態研究会 仙台 (2013/1/21) 東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座主催</p> <p>13. <u>Fukata M</u>, Fukata Y Palmitoylating enzyme creates postsynaptic nanodomains 第35回日本神経科学大会 名古屋 (2012/9/18-21) 日本神経科学学会主催</p> <p>14. <u>深田正紀</u> Observation of synapse with STED nanoscopy 第35回日本神経科学大会 名古屋 (2012/9/18-21) 日本神経科学学会主催</p> <p>15. Oku S, Takahashi N, Fukata Y, <u>Fukata M</u> Identification of palmitoyl substrate-enzyme pairs in neurons through in silico genome-wide screening 第35回日本神経科学大会 名古屋 (2012/9/18-21) 日本神経科学学会主催</p> <p>16. Yokoi N, <u>Fukata M</u>, Fukata Y Molecular mechanisms for the human epilepsy caused by LGI1 mutations 第35回日本神経科学大会 名古屋 (2012/9/18-21) 日本神経科学学会主催</p> <p>17. Ohkawa T, Fukata Y, Watanabe O, Yokoi N, <u>Fukata M</u> Modes of action of anti-LGI1 autoantibodies in limbic encephalitis 第35回日本神経科学大会 名古屋 (2012/9/18-21) 日本神経科学学会主催</p> <p>18. <u>深田正紀</u> Molecular basis of epilepsy by LGI1 dysfunction 鹿児島ニューロフォーラム 鹿児島 (2012/7/10) 鹿児島大学神経内科・老年病学講座主催</p> <p>19. <u>Fukata M</u> Molecular basis of epilepsy by LGI1 dysfunction The 5th JES-KES Joint Symposium, Songdo, Korea (2012/6/7-9) (国際招待講演) Korean Epilepsy Congress 主催</p> <p>20. <u>Fukata M</u> Molecular mechanisms of epilepsy by LGI1 dysfunction 第 89 回日本生理学会大会 松本 (2012/3/29-31) 日本生理学会主催</p> <p>21. <u>Fukata M</u>, Dimitrov A, Noritake J, Vielemeyer O, Perez F, Fukata Y Local palmitoyltransferase activity induces nucleation of postsynaptic protein assembly 51st annual meeting of the American Society for Cell Biology, Denver, CO, USA (2011/12/3-7) American Society for Cell Biology 主催</p> <p>22. Fukata Y, Yokoi N, Ohkawa T, <u>Fukata M</u> Molecular dissection of epilepsy-related neuronal secreted protein, LGI1</p>
--	---

	<p>51st annual meeting of the American Society for Cell Biology, Denver, CO, USA (2011/12/3-7) American Society for Cell Biology 主催</p> <p>23. <u>Fukata M</u>, Watanabe O, Ohkawa T, Yokoi N, Fukata Y Systematic identification of autoantigens for immune-mediated neurological disorders 41st annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA (2011/11/12-16) Society for Neuroscience 主催</p> <p>24. Fukata Y, Dimitrov A, Noritake J, Vielemeyer O, Perez F, <u>Fukata M</u> Visualization of endogenous palmitoylated PSD-95 reveals local palmitoyltransferase-induced nucleation of postsynaptic assembly 41st annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA (2011/11/12-16) Society for Neuroscience 主催</p> <p>25. Yokoi N, <u>Fukata M</u>, Fukata Y Molecular and Cellular characterization of epilepsy-related LGI1 mutations 41st annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA (2011/11/12-16) Society for Neuroscience 主催</p> <p>26. <u>深田正紀</u> 新規てんかんモデル動物の紹介 LGI1 第45回日本てんかん学会 新潟 (2011/10/6-7) 日本てんかん学会主催</p> <p>27. <u>Fukata M</u>, 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 第84回日本生化学会大会 京都 (2011/9/21-24) 日本生化学会主催</p> <p>28. <u>深田正紀</u> 深田優子 ヒト側頭葉てんかん関連蛋白質 LGI1 の機能解析 第23回日本神経免疫学会学術集会 東京 (2011/9/15-17) 日本神経免疫学会主催</p> <p>29. <u>深田正紀</u> 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 俯瞰ワークショップ「構造生命科学」 東京 (2011/9/10) 科学技術振興機構主催</p> <p>30. <u>深田正紀</u> てんかん関連蛋白質複合体の抗体作製・発現解析支援 包括脳・第2回夏のワークショップ 神戸 (2011/8/21-24) 新学術領域研究「生命科学系3分野・包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」主催</p> <p>31. <u>Fukata M</u> Dynamic protein palmitoylation in synaptic transmission The 30th NAITO conference 札幌 (2011/6/28-7/1) (国際招待講演) 平林義雄博士(理研)主催</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計1件</p>	<p>1. Oku S, Fukata Y, <u>Fukata M</u>. DHHC proteins. Encyclopedia of Signaling Molecules. 2013 Edited by Choi, S., 1st Edition, Springer. ISBN 978-1-4419-0460-7</p>

様式21

産業財産権 出願・取得 状況	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件 計0件
Webページ (URL)	1. けいれん・記憶障害をきたす自己免疫性辺縁系脳炎の病態を解明 自然科学研究機構 生理学研究所 http://www.nips.ac.jp/contents/release/entry/2013/11/-lgi1.html 2. 神経と神経の“つなぎ目”(シナプス)の「数」と「サイズ」は、どのように決まっているの? 自然科学研究機構 生理学研究所 http://www.nips.ac.jp/contents/release/entry/2013/07/-dhhc2.html
国民との 科学・技術 対話の実 施状況	1. 出前授業、2013/10/10、岡崎市(岡崎市立北中学校) (対象者) 中学2年生 241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。 2. 出前授業、2012/10/2、岡崎市(岡崎市立竜海中学校) (対象者) 中学生 342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。 3. 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。 4. 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。 5. 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。
新聞・一般 雑誌等掲 載 計5件	1. 中日新聞(H25.11.13日3面)“けいれん、記憶障害の脳疾患：自己抗体量で早期診断” 2. 科学新聞(H25.11.22日1面)“けいれん、記憶障害来す自己免疫性辺縁系脳炎 生理研の研究グループ病態を解明” 3. 中日新聞(H25.7.9日3面)“神経細胞間の情報 情報場所つくる酵素発見” 4. 日経産業新聞(H25.7.12日10面)“脳神経細胞つなぎ目変化 酵素の働きが関与” 5. 科学新聞(H25.7.26日12面)“生きたシナプス変化 ダイナミックに観察”
その他	1. Faculty of 1000 (F1000Prime)による推薦(上記雑誌論文 2) http://f1000.com/prime/718175488 2. Faculty of 1000 (F1000Prime)による推薦(上記雑誌論文 3) http://f1000.com/prime/718042748

7. その他特記事項
該当なし。