

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

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

## 【研究目的】

AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) は脳内の興奮性シナプス伝達の大部分を司るので、この受容体のシナプス輸送や機能がどのように制御されているかは現在の脳科学において明らかにすべき最重要課題の一つである。本研究では申請者らが独自に発見した 2 種類の AMPA 受容体制御分子、1) てんかん関連リガンド LGI1 および 2) パルミトイル化脂質修飾酵素ファミリーを起点として、AMPA 受容体を介したシナプス伝達の制御メカニズムを解明する。さらに、「脳内のシナプス伝達機構の全体像」を明らかにするために、AMPA 受容体研究で得られた成果と独自に開発した蛋白質複合体精製手法を応用、発展させて、3) AMPA 受容体以外の脳内リガンド作動性イオンチャネルの制御機構を解明する。本研究を通して、シナプス伝達制御機構の破綻が“てんかん”等のシナプス伝達異常症 (シナプス疾患) を引き起こす病態を明らかにすることを目指す。

## [研究目標]

- 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
  - a) LGI1 の作用機構、b) LGI1 の分泌制御機構、c) 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
  - a) PSD-95 パルミトイル化酵素の活性制御機構、b) パルミトイル化 PSD-95 動態の可視化、
  - c) 脱パルミトイル化酵素の同定
- 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

## 【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

<b>【所見】</b>
<b>① 総合所見</b>
<p>本研究課題の成果としては、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ヒト家族性てんかんを模倣するモデル動物が作成されたこと、</li> <li>2) タンパク質の構造をリフォールディングさせる低分子化合物 (Chemical corrector) がモデルマウスのでんかん表現型を改善することを見出し、難治性のヒト家族性てんかんの治療法開発の道を開いたこと、</li> <li>3) てんかん関連リガンド LGI1 系が破たんすると後天的にもてんかんを起こしうることを明らかにしたこと、</li> <li>4) パルミトイル化 PSD-95 を特異的に認識する抗体を作製しパルミトイル化 PSD-95 動態の可視化に成功したこと、などが挙げられる。</li> </ol> <p>以上、研究はほぼ順調に実行され、所期の目標を達成したと思われる。特に、新規プローブの開発によるシナプスサブドメインの発見やてんかんの病態解明及び治療法の開発に寄与する発見は非常に優れている。したがって、本プロジェクトは適切に実施され特に優れた成果が得られていると判断される。</p>

<b>② 目的の達成状況</b>
<p>・所期の目的が (<input checked="" type="checkbox"/> 全て達成された ・ <input type="checkbox"/> 一部達成された ・ <input type="checkbox"/> 達成されなかった)</p> <p>前述のように、当初掲げた研究目標のほぼ全てにおいて優れた成果をあげている。したがって、所期の目的は全て達成されたと判断される。</p>

<b>③ 研究の成果</b>
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (<input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない)</p> <p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input checked="" type="checkbox"/> 創出された ・ <input type="checkbox"/> 創出されなかった)</p> <p>・当初の目的の他に得られた成果が (<input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない)</p> <p>脳シナプス分野において、パルミトイル化 PSD-95 認識プローブの開発とシナプスサブドメインの発見は本研究により達成された成果であり、先進性・優位性が認められる。</p> <p>さらに、ヒトてんかん患者で見いだされた変異をマウスに導入し、モデル動物を作成した。これらの変異が引き起こす機能障害の機構を解析し、モデルマウスの症状を改善する新規低分子化合物を見いだした。また、てんかんを主症状とする辺縁系脳炎患者の一部は LGI1 に対する自己免疫疾患であることを明らかにした。以上の知見は、これらの疾患の病態解明や治療法の開発へ大きく貢献するブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果と思われる。</p>

脱パルミトイル化酵素をコードする候補遺伝子を見だし、長い間未知であった同酵素の同定に道を開いた成果にも先進性・優位性が認められる。

当初の目的の他に得られた成果としては、ヒトてんかん患者で見出された変異モデルマウスを作成して症状を改善する新規低分子化合物を見出すとともに、てんかんを主症状とする辺縁系脳炎患者の一部は LGI1 に対する自己免疫疾患であることを明らかにしたことが挙げられる。

#### ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が

( 見込まれる ・ 見込まれない )

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が

( 見込まれる ・ 見込まれない )

パルミトイル化 PSD-95 認識プローブの開発とシナプスサブドメインの発見は中枢シナプス伝達と制御の研究分野の進展に寄与する。また、ヒトてんかん患者で見いだされた変異モデルマウスの作成と症状を改善する新規低分子化合物の発見およびてんかんを主症とする辺縁系脳炎患者の一部は LGI1 に対する自己免疫疾患であることの発見は、てんかんの病態解明や治療法の開発に寄与することが見込まれる。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが ( 行われた ・ 行われなかった )

研究実施にあたり十分な研究員や大学院生が配置されており研究実施体制は問題ない。また、研究の進捗に伴い、人員の配置や研究費の配分も適宜調節されており、適切なマネジメントが行われていたと判断する。本研究課題の助成金で購入した顕微鏡で新たな発見がなされており、助成金も有効に活用されている。また、前回の指摘事項に対応し、研究目的の 1 及び 2 を重点的に進捗させた効果が、様々な先進的な結果を得ることにつながったと判断される。このように指摘事項の対応状況も適切である。

一般市民向け広報誌への積極的貢献や中学生理科教室における出前授業の実施など国民との科学技術対話は適切に実施された。