

課題番号: **LS123**
助成額: 173 百万円

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

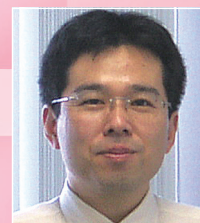
ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

深田 正紀
Masaki Fukata

大学共同利用機関法人自然科学研究機構生理学研究所細胞器官研究系 教授



専門分野

神経科学、生化学
細胞生物学

キーワード

分子・細胞・神経生物学 / 神経伝達物質・受容体 / タンパク質修飾 /
細胞内情報伝達 / 神経可塑性 / てんかん / パルミトイル化脂質修飾

WEB ページ

<http://www.nips.ac.jp/fukata/>

研究背景

脳内のシナプス伝達の効率は精緻に制御されており、記憶や学習など脳高次機能の基盤となっている。一方、この制御機構が破綻すると、てんかんや認知症等の精神・神経疾患の重要な一因となり、「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）の病態機構」の解明は表裏一体の関係にある。

研究目的

我々が独自に発見した2種類のシナプス伝達制御分子、1) てんかん関連リガンド LGI1 と2) パルミトイル化脂質修飾酵素群を起点としてシナプス伝達の根幹的制御メカニズムを解明すると共に、てんかんや認知症などシナプス疾患の病態解明、新たな治療薬の提案などを通じて、健康長寿社会の実現に貢献することを目指す。

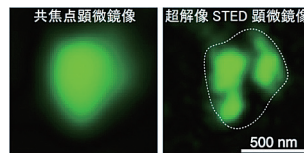
実績

代表論文: J. Cell Biol., 202(1), 145-161, (2013)
新聞: 中日新聞朝刊「伝達場所つくる酵素発見 岡崎・生理学研究所」(2013 年 7 月 9 日) など。

研究成果

ありのままのシナプスを見る手法を開発

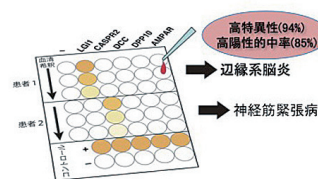
通常の光学顕微鏡は分解能が低いため、1 個 1 個のシナプスの詳細な内部構造を生細胞で観察することができなかった。今回、生細胞のありのままのシナプス後部膜を検出するプローブを開発し、超解像 STED 顕微鏡と組み合わせ、1 個のシナプスは直径 200nm 前後のさらに小さな領域からなる（ナノドメイン）ことを発見した。さらに脂質修飾酵素 DHHC2 がナノドメインのオーガナイザーとして、シナプスの数とサイズを規定する重要な酵素であることを見出した。



シナプス後部膜のサブドメイン構造の発見。

自己免疫性辺縁系脳炎の病態解明 — 正確な診断法を開発 —

辺縁系脳炎の診断、治療効果の判定に実用可能な検査法を開発し、痙攣や記憶障害をきたす辺縁系脳炎の病因となる自己抗体の種類とその頻度を明らかにした。そして、てんかん関連分子 LGI1 に対する自己抗体がシナプス機能異常を引き起こし、辺縁系脳炎を惹起している可能性が極めて高いことを明らかにした。



LGI1 自己抗体辺縁系脳炎の高い特異性との中率で診断。

2030 年の
応用展開

脂質修飾酵素 DHHC2 と てんかん関連分子 LGI1 は、脳のシナプス伝達制御機構の中心分子であることを実証できた。LGI1 機能を賦活する化合物は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、絶大な波及効果が期待される。また、DHHC2 酵素を標的として、シナプス伝達を修飾する薬剤の開発が期待される。