

令和 2 年 4 月 7 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03678

研究課題名（和文）シナプス-ナノカラムを形づくる分子の配置原理とシナプス疾患

研究課題名（英文）Molecular mechanism for synapse-nanocolumn formation and synapse disorders

研究代表者

深田 正紀（Fukata, Masaki）

生理学研究所・分子細胞生理研究領域・教授

研究者番号：00335027

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：神経細胞間（つまりシナプス間）の情報伝達は、シナプス前部とシナプス後部の精密な協調によって制御される。シナプス間隙に隔てられた2つの領域が協調して機能する仕組みとして、様々なシナプス接着分子や分泌蛋白質が報告されているが、その全容は不明である。本研究では、てんかん関連リガンド・受容体LGI1とADAM22がLGI1同士との結合を介してヘテロ4量体として存在することで、シナプス間を架橋していることを見出した。また、ヒトてんかん患者で報告されているLGI1変異を有するモデルマウスでは、この神経細胞間の橋渡しが破綻していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

てんかんの原因となる分泌蛋白質LGI1と、その受容体であるADAM22が結合した状態の立体構造を決定することで、ADAM22がLGI1を介して神経細胞間の橋渡しをする様子を明らかにした。また、これまでに知られていたLGI1変異の中で発症の仕組みが不明であった変異に関して、新たな発症の仕組みを明らかにした。本研究は、神経シナプス機能の調節機構とてんかん病態の一端を明らかにしたと言える。

研究成果の概要（英文）：Regulated trans-synaptic communication plays a pivotal role in synaptic transmission. Although recent studies have identified a large number of synaptic adhesion molecules, the molecular mechanism for trans-synaptic communication remains incompletely understood. In this study, we showed the crystal structure of human LGI1-ADAM22 complex, revealing a 2:2 heterotetrameric assembly through the intermolecular LGI1-LGI1 interaction. A pathogenic R474Q mutation of LGI1 is located in the LGI1-LGI1 interface and disrupts the higher-order assembly of the LGI1-ADAM22 complex in vitro and in a mouse model for familial epilepsy. These studies support the notion that the LGI1-ADAM22 complex functions as the trans-synaptic machinery for precise synaptic transmission and disruption of this linkage causes the epileptic disorder.

研究分野：神経科学、生化学、細胞生物学

キーワード：シナプス 蛋白質 脂質 脳・神経 酵素 生理学 ナノドメイン ナノカラム

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳の機能単位であるシナプスは、神経伝達物質が放出されるシナプス前部と、その受容体が配置されているシナプス後部からなる。シナプス前部の細胞膜には、シナプス小胞が融合する領域、アクティブゾーン(active zone, AZ)が存在し、シナプス後部膜には、神経伝達物質受容体や足場蛋白質が濃縮する領域、シナプス後肥厚部 (postsynaptic density, PSD) が存在する。これら AZ と PSD に局在する機能蛋白質が、シナプス間隙を隔てて協調して機能することが、厳密に制御されたシナプス伝達を可能にすると考えられる。近年、超解像顕微鏡を用いた研究により、シナプス蛋白質は AZ や PSD 領域内に一様に分布するのではなく、80~200 nm サイズのナノドメインを形成して存在していることが分かってきた。さらに、これらシナプス前・後部のナノドメインは互いにナノメートル精度で対面して分布していることが報告された(シナプス-ナノカラム説)。このように、シナプス-ナノカラムはシナプス機能協調の基盤構造であると考えられるが、その分子実体と生理的意義については不明な点が多い。

### 2. 研究の目的

本研究では私共が独自に同定したてんかん関連分泌リガンド・受容体 LGI1・ADAM22 とパルミトイル化脂質修飾関連酵素素群を駆使して、シナプス-ナノカラムの実体解明とその破綻によるシナプス疾患の病態解明、およびシナプス-ナノドメインの形成機構を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

LGI1・ADAM22 の X 線構造解析の知見に基づき(東京大学、深井周也博士との共同研究)、LGI1 と ADAM22 の結合を担うアミノ酸残基を pull down 法にて同定した。また、LGI1-LGI1 間の結合を担うと予想されたアミノ酸残基(ヒトてんかん家系で報告されている変異アミノ酸部位にも相当する)に変異を導入したてんかんモデルマウスを作製し(生理学研究所、平林真澄博士との共同研究)、その表現型を解析し、生化学的手法により分子病態を明らかにした。

### 4. 研究成果

#### (1) てんかん関連 LGI1・ADAM22 蛋白質複合体の分子基盤と生理機能の解明

これまでに私共は、神経分泌蛋白質 LGI1 が、膜蛋白質 ADAM22 と結合し、シナプス後部の足場蛋白質 PSD-95 を介して AMPA 受容体や NMDA 受容体機能を制御することを見出してきた。また、LGI1 や ADAM22 の機能障害は、遺伝性側頭葉てんかんや、記憶障害やけいれんを主訴とする自己免疫性辺縁系脳炎を引き起こすことを報告してきた。すなわち、LGI1 はヒトの脳の興奮性制御や記憶形成に重要な役割を担っていると考えられる。しかし、LGI1・ADAM22 蛋白質複合体の分子構造基盤は、LGI1 蛋白質の精製の困難さが原因で長年未解決のままであった。今回、私共は深井博士のグループとの共同研究により、LGI1・ADAM22 蛋白質複合体の立体構造を明らかにした。深井博士らは、LGI1・ADAM22 蛋白質複合体の結晶化に成功し、大型放射光施設 SPring-8 の高輝度 X 線を利用した X 線結晶構造解析により、その立体構造を決定した。興味深いことに、LGI1・ADAM22 複合体は、2つの LGI1 分子と2つの ADAM22 分子で構成されたヘテロ 4 量体構造を示した(図 1)。また、理化学研究所の重松秀樹博士との共同研究により、低温電子顕微鏡(Cryo-EM)による単粒子解析でも同様の結果が得られた。このヘテロ 4 量体構造は、これまで示唆されてきた「LGI1・ADAM22 蛋白質複合体がシナプス間を架橋する」可能性を強く裏付ける結果であった。実際、LGI1・ADAM22 ヘテロ 4 量体の長径は約 19 nm であり、シナプス間隙の距離(約 20 nm)にほぼ一致する。私共は、LGI1・ADAM22 複合体の結合面に位置する点変異体を多数作成し、生化学実験により LGI1 と ADAM22 の結合を担うアミノ酸残基を決定した。その結果、LGI1 と ADAM22 の結合は、(また LGI1 と ADAM23 との結合においても、)疎水性相互作用が中心的役割を果たしていることが明らかになった。また、興味深いことに、LGI1 同士のホモ 2 量体形成を担うアミノ酸残基と、ヒトてんかん家系で報告されている変異アミノ酸(I123K と R474Q)が一致していた。精製蛋白質を用いた多角度光散乱解析により、LGI1 R474Q 変異はヘテロ 4 量体形成を阻害した。また、この LGI1 R474Q 変異を有する変異マウスは、LGI1 ノックアウトマウスと同様の致死性てんかんを引き起こした。そして、生化学実験により、LGI1 R474Q 変異マウス脳では、LGI1 同士の相互作用が破綻し、シナプス間の橋渡しができなくなることが明らかになった(Yamagata, Miyazaki et al, Nat Commun 2018)。LGI1 間の 2 量体形成不全によるてんかん発症の病態機構は、これまでの LGI1-ADAM22 結合不全とは異なる新しい病態機構であった。ごく最近、超解像顕微鏡を用いたシナプス蛋白質の詳細な局在解析から、シナプス内部には、これまで知られていなかったナノメートルサイズのドメイン(ナノドメイン)が存在することが示された。このナノドメインは神経伝達物質が放出されるシナプス前部と、その受容体が配置されているシナプス後部の両側に存在し、両者は正確に対面配置することが明らかになってきた(トランスシナプス・ナノカラム説)。この精緻な対面配置が損なわれると、本来の正確で、効率のよいシナプス伝達が損なわれることが示唆されている。これらの報告と今回の私共の知見を考え合わせると、LGI1・ADAM22 はトランスシナプス・ナノカラムの構成因子の一つとして機能し、この破綻がシナプス伝達の異常を惹起し、てんかん病態へと結びつく可能性が考えられた。

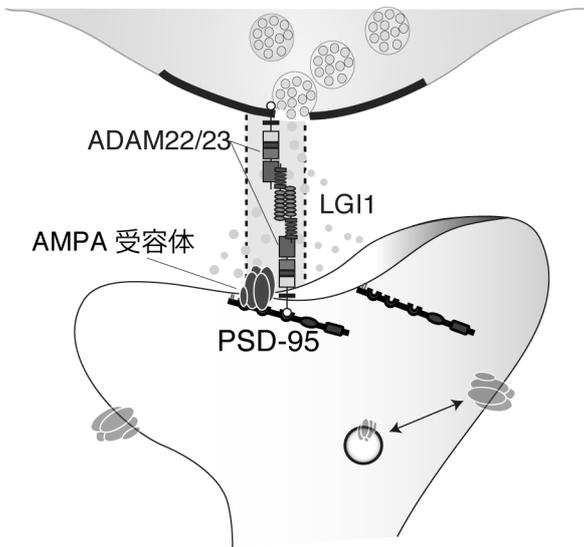


図1: LGI1・ADAM22 蛋白質複合体によるシナプス間架橋モデル  
 LGI1・ADAM22 複合体は、2つのLGI1分子と2つのADAM22分子が結合して、4量体を形成する。この4量体はシナプス前部とシナプス後部を橋渡しし、シナプス伝達を精緻に制御していることが示唆される(破線領域: トランス・シナプスナノカラム)。

(2) LGI1・ADAM22 蛋白質複合体の破綻による病態解明

近年の私共を含む研究により、けいれんや記憶障害を主訴とする自己免疫性辺縁系脳炎の患者にLGI1に対する自己抗体が存在することが明らかになってきた。しかし、患者血清中の自己抗体は量、質ともに制約があり、LGI1自己抗体と神経症状との因果関係の解明には至っていない。そこで、私共はドイツ変性疾患センター(DZNE)のPrüss博士らとの共同研究にて、自己免疫性脳炎患者のB細胞から組換え型モノクローナル抗体の単離を試みた。私共は、Prüss博士らによって単離された組換え型モノクローナル抗体の中から、LGI1に特異的に反応する抗体を同定した。特異性の評価はLGI1ノックアウトマウス組織を陰性コントロールに用い、反応性が完全に消失する抗体を選択した。また、これら抗体の抗原認識部位を検討したところ、N末側のLRR(Leucine Rich Repeat)領域とC末側のEPTP Repeat領域を認識する抗体群に分類することができた。過去の私共の患者血清を用いた実験結果と一致して、EPTP Repeat領域に対する抗体は、ADAM22との結合を効率良く阻害した。興味深いことに、これら自己抗体をマウスの海馬組織に添加し、神経細胞の興奮性を電気生理学的に評価したところ、LRRとEPTPのいずれに対する抗体も、有意に神経細胞の興奮性を高めることが明らかとなった(Kornau et al, Ann Neurol 2020)。これらの結果から、抗LRR抗体はLGI1同士の結合を阻害し、抗EPTP抗体はLGI1とADAM22間の結合を阻害することで、シナプス間の協調機構を破綻させることが強く示唆された(図2)。

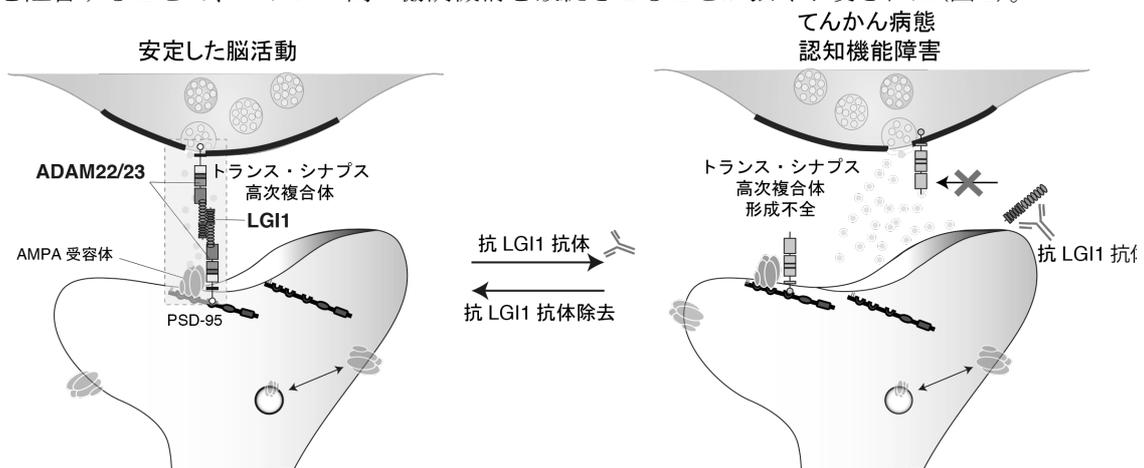


図2: 抗LGI1抗体はLGI1-ADAM22間やLGI1-LGI1間の結合を阻害して、シナプス間の協調機構を破綻させることで、てんかん病態や認知機能障害を惹起することが示唆される。

(3) パルミトイル化脂質修飾関連酵素群によるシナプス-ナノドメインの形成機構の解明

シナプス後肥厚部(PSD)の主要な足場蛋白質 PSD-95 が構築する PSD ナノドメインの形成機構について解析を進めた。最近、私共は PSD ナノドメインの数やサイズが PSD-95 のパルミトイル化-脱パルミトイル化局所サイクルによって規定されるモデルを提唱し、長らく未知であった PSD-95 脱パルミトイル化酵素として、ABHD17 酵素ファミリーを同定した。しかし、ABHD17 の細胞内局在、相互作用分子、生理機能等については、全く不明である。そこで、私共は、ABHD17 の脳内分布、細胞内分布を解析した。タグ付き ABHD17 のノックインマウス用いて、特異性を担保しつ

つ、ABHD17 の細胞内分布を超微レベルで明らかにした (未発表)。また、ABHD17 の活性制御機構と生理的意義を明らかにするために、上述のタグ付き ABHD17 のノックインマウスを用いて、ABHD17 結合蛋白質を網羅的に同定し、活性制御に関わる蛋白質や新たな基質候補蛋白質を複数得た。

このように、本研究では、(1) LGI1・ADAM22 蛋白質複合体の分子基盤を明らかにし、(2) その分子構築の破綻がてんかんや記憶障害を惹起する可能性を示した。また、(3) シナプス後部ナノドメインの形成に関わる PSD-95 の脱パルミトイル化酵素の活性制御機構の手がかりとなる知見を得、当該分野の発展に大いに貢献した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 3件）

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kornau Hans Christian, Kreye Jakob, Stumpf Alexander, Fukata Yuko, Parthier Daniel, Sammons Rosanna P., Imbrosci Barbara, Kurpjuweit Sarah, Kowski Alexander B., Fukata Masaki, Pruss Harald, Schmitz Dietmar | 4. 巻<br>87              |
| 2. 論文標題<br>Human Cerebrospinal Fluid Monoclonal LGI1 Autoantibodies Increase Neuronal Excitability  | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Annals of Neurology   | 6. 最初と最後の頁<br>405 ~ 418 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/ana.25666   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>該当する            |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Sada Ryota, Kimura Hirokazu, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Yamamoto Hideki, Kikuchi Akira            | 4. 巻<br>12             |
| 2. 論文標題<br>Dynamic palmitoylation controls the microdomain localization of the DKK1 receptors CKAP4 and LRP6 | 5. 発行年<br>2019年        |
| 3. 雑誌名<br>Science Signaling  | 6. 最初と最後の頁<br>eaat9519 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1126/scisignal.aat9519  | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-              |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Cao Yang, Qiu Tian, Kathayat Rahul S., Azizi Saara-Anne, Thorne Anneke K., Ahn Daniel, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Rice Phoebe A., Dickinson Bryan C. | 4. 巻<br>15                |
| 2. 論文標題<br>ABHD10 is an S-depalmitoylase affecting redox homeostasis through peroxiredoxin-5  | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Nature Chemical Biology   | 6. 最初と最後の頁<br>1232 ~ 1240 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41589-019-0399-y   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>該当する              |

|  |                        |
|--|------------------------|
| 1. 著者名<br>Boncompain Gaille, Herit Floriane, Tessier Sarah, Lescure Aurianne, Del Nery Elaine, Gestraud Pierre, Staropoli Isabelle, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Brelot Anne, Niedergang Florence, Perez Franck | 4. 巻<br>5              |
| 2. 論文標題<br>Targeting CCR5 trafficking to inhibit HIV-1 infection   | 5. 発行年<br>2019年        |
| 3. 雑誌名<br>Science Advances   | 6. 最初と最後の頁<br>eaax0821 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1126/sciadv.aax0821   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>該当する           |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kanadome Takashi, Yokoi Norihiko, Fukata Yuko, Fukata Masaki  | 4. 巻<br>-             |
| 2. 論文標題<br>Systematic Screening of Depalmitoylating Enzymes and Evaluation of Their Activities by the Acyl-PEGyl Exchange Gel-Shift (APEGS) Assay | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Methods in Molecular Biology  | 6. 最初と最後の頁<br>83 ~ 98 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/978-1-4939-9532-5_7   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-             |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Hasegawa Daisuke, Ohnishi Yumi, Koyama Eiji, Matsunaga Satoru, Ohtani Shouhei, Nakanishi Akio, Shiga Takanori, Chambers James K., Uchida Kazuyuki, Yokoi Norihiko, Fukata Yuko, Fukata Masaki | 4. 巻<br>33                |
| 2. 論文標題<br>Deleted in colorectal cancer (netrin 1 receptor) antibodies and limbic encephalitis in a cat with hippocampal necrosis   | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Veterinary Internal Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>1440 ~ 1445 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jvim.15492  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yoshikura Nobuaki, Kimura Akio, Fukata Masaki, Fukata Yuko, Yokoi Norihiko, Harada Naoko, Hayashi Yuichi, Inuzuka Takashi, Shimohata Takayoshi | 4. 巻<br>319           |
| 2. 論文標題<br>Long-term clinical follow-up of a patient with non-paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-mGluR1 autoantibodies                | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Neuroimmunology   | 6. 最初と最後の頁<br>63 ~ 67 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jneuroim.2018.04.001   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-             |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Yamagata Atsushi, Miyazaki Yuri, Yokoi Norihiko, Shigematsu Hideki, Sato Yusuke, Goto-Ito Sakurako, Maeda Asami, Goto Teppei, Sanbo Makoto, Hirabayashi Masumi, Shirouzu Mikako, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Fukai Shuya | 4. 巻<br>9          |
| 2. 論文標題<br>Structural basis of epilepsy-related ligand?receptor complex LGI1-ADAM22  | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Nature Communications  | 6. 最初と最後の頁<br>1546 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41467-018-03947-w   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-          |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Fukata Masaki, Yokoi Norihiko, Fukata Yuko   | 4. 巻<br>48        |
| 2. 論文標題<br>Neurobiology of autoimmune encephalitis     | 5. 発行年<br>2018年   |
| 3. 雑誌名<br>Current Opinion in Neurobiology              | 6. 最初と最後の頁<br>1~8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.conb.2017.07.012 | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                 | 国際共著<br>-         |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>平田 哲也, 深田 優子, 深田 正紀                              | 4. 巻<br>90            |
| 2. 論文標題<br>パルミトイル化修飾酵素を軸とした神経機能研究                          | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>生化学  | 6. 最初と最後の頁<br>125~137 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.14952/SEIKAGAKU.2018.900125 | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                     | 国際共著<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Tortosa Elena, Adolfs Youri, Fukata Masaki, Pasterkamp R. Jeroen, Kapitein Lukas C., Hoogenraad Casper C.          | 4. 巻<br>94            |
| 2. 論文標題<br>Dynamic Palmitoylation Targets MAP6 to the Axon to Promote Microtubule Stabilization during Neuronal Polarization | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Neuron   | 6. 最初と最後の頁<br>809~825 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.neuron.2017.04.042   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>該当する          |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ogino Himari, Hisanaga Arisa, Kohno Takao, Kondo Yuta, Okumura Kyoko, Kamei Takana, Sato Tempei, Asahara Hiroshi, Tsuiji Hitomi, Fukata Masaki, Hattori Mitsuharu | 4. 巻<br>37              |
| 2. 論文標題<br>Secreted Metalloproteinase ADAMTS-3 Inactivates Reelin   | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Neuroscience   | 6. 最初と最後の頁<br>3181~3191 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1523/JNEUROSCI.3632-16.2017  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Uemura Takeshi, Shiroshima Tomoko, Maeda Asami, Yasumura Misato, Shimada Takashi, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Yoshida Tomoyuki | 4. 巻<br>162             |
| 2. 論文標題<br>In situ screening for postsynaptic cell adhesion molecules during synapse formation   | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Biochemistry  | 6. 最初と最後の頁<br>295 ~ 302 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jb/mvx030  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|   |                        |
|---|------------------------|
| 1. 著者名<br>Cho Toshihiko, Ishii-Kato Aya, Fukata Yuko, Nakayama Yoshitaka, Iida Kazuko, Fukata Masaki, Iida Hidetoshi              | 4. 巻<br>22             |
| 2. 論文標題<br>Coupling of a voltage-gated Ca <sup>2+</sup> -channel homologue with a plasma membrane H <sup>+</sup> -ATPase in yeast | 5. 発行年<br>2017年        |
| 3. 雑誌名<br>Genes to Cells  | 6. 最初と最後の頁<br>94 ~ 104 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/gtc.12458   | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-              |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Fukata Yuko, Fukata Masaki                   | 4. 巻<br>45          |
| 2. 論文標題<br>Epilepsy and synaptic proteins              | 5. 発行年<br>2017年     |
| 3. 雑誌名<br>Current Opinion in Neurobiology              | 6. 最初と最後の頁<br>1 ~ 8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.conb.2017.02.001 | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難                 | 国際共著<br>-           |

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 8件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Fukata Masaki  |
| 2. 発表標題<br>Synapse maturation regulated by palmitate cycling on PSD-95 and trans-synaptic LGI1 and ADAM22 |
| 3. 学会等名<br>CFC seminar series Spring 2019 (招待講演) (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Fukata Masaki  |
| 2. 発表標題<br>2019 Korea-Yonsei-NIPS International Joint Symposium   |
| 3. 学会等名<br>The LGI1-ADAM22 protein complex in synaptic transmission and synaptic disorders. (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>深田正紀                 |
| 2. 発表標題<br>シナプス成熟機構とその破綻による病態機構 |
| 3. 学会等名<br>第92回日本生化学会大会 (招待講演)  |
| 4. 発表年<br>2019年                 |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Fukata Yuko, Hirano Yoko, Inahashi Hiroki, Miyazaki Yuri, Yokoi Norihiko, Sanbo Makoto, Goto Teppei, Hirabayashi Masumi, Fukata Masaki |
| 2. 発表標題<br>Physiological roles of trans-synaptic LGI1-ADAM22-MAGUK complex  |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience Meeting SfN 2019 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Miyazaki Yuri, Yamagata Atsushi, Yokoi Norihiko, Fukata Yuko, Fukai Syuya, Fukata Masaki                                 |
| 2. 発表標題<br>Binding mode and physiological role of epilepsy-related ligand/receptor LGI1-ADAM22 complex based on structural analysis |
| 3. 学会等名<br>Neuroscience 2018 (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Fukata Yuko, Yokoi Norihiko, Hirata Tetsuya, Miyazaki Yuri, Hirano Yoko, Fukata Masaki         |
| 2. 発表標題<br>Synapse maturation regulated by palmitate cycling on PSD-95 and trans-synaptic LGI1 and ADAM22 |
| 3. 学会等名<br>2018 ASCB   EMBO Annual Meeting (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yamagata Atsushi, Miyazaki Yuri, Shigematsu Hideki, Shirouzu Mikako, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Fukai Shuya |
| 2. 発表標題<br>Structural basis of epilepsy-related ligand-receptor complex LGI1-ADAM22                                     |
| 3. 学会等名<br>日本生物物理学会第56回年会   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>山形敦史、宮崎裕理、深田優子、深田正紀、深井周也           |
| 2. 発表標題<br>てんかんの原因となる蛋白質複合体 LGI1-ADAM22 の構造基盤 |
| 3. 学会等名<br>第41回日本分子生物学会年会                     |
| 4. 発表年<br>2018年                               |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>吉倉延亮、安井敬三、木村暁夫、横井紀彦、深田優子、深田正紀、下畑享良 |
| 2. 発表標題<br>抗mGluR1 抗体陽性小脳性運動失調症2症例の臨床像の検討     |
| 3. 学会等名<br>第30回日本神経免疫学会学術集会                   |
| 4. 発表年<br>2018年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Fukata Masaki   |
| 2. 発表標題<br>Pathophysiological role of epilepsy-related LGI1 and ADAM22 in hippocampal synaptic development |
| 3. 学会等名<br>Spring Hippocampal Research Conference (招待講演) (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Fukata Masaki  |
| 2. 発表標題<br>Local palmitoylation machinery in the postsynaptic nanodomain organization |
| 3. 学会等名<br>5th Annual iGluR Retreat (招待講演) (国際学会)                                     |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Fukata Masaki, Yokoi Norihiko, Fukata Yuko   |
| 2. 発表標題<br>Role of local palmitoylation machinery in the postsynaptic nanodomain organization |
| 3. 学会等名<br>13th International congress of the Polish Neuroscience Society (招待講演) (国際学会)       |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Fukata Masaki                 |
| 2. 発表標題<br>局所パルミトイル化サイクルによるシナプス・ナノドメイン構築 |
| 3. 学会等名<br>2017年度生命科学系学会合同年次大会 (招待講演)    |
| 4. 発表年<br>2017年                          |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

自然科学研究機構 生理学研究所 生体膜研究部門ホームページ  
<http://www.nips.ac.jp/fukata/>  
てんかんの原因タンパク質が神経細胞間の橋渡しをする仕組みを解明  
[http://www.nips.ac.jp/release/2018/04/post\\_363.html](http://www.nips.ac.jp/release/2018/04/post_363.html)

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|-------|--------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 平田 哲也<br><br>(HIRATA Tetsuya)  |                       |    |
| 研究協力者 | 宮崎 裕理<br><br>(MIYAZAKI Yuri)   |                       |    |
| 研究協力者 | 平野 瑤子<br><br>(HIRANO Yoko)     |                       |    |
| 研究協力者 | 稲橋 宏樹<br><br>(INAHASHI Hiroki) |                       |    |
| 研究協力者 | 鈴木 由美<br><br>(SUZUKI Yumi)     |                       |    |

## 6. 研究組織（つづき）

|       | 氏名<br>(研究者番号)                                   | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                    | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究協力者 | 渡辺 聖愛<br><br>(WATANABE Mie)                     |  |    |
| 連携研究者 | 深田 優子<br><br>(FUKATA Yuko)<br><br>(40416186)    | 生理学研究所・分子細胞生理研究領域・准教授<br><br><br>(63905) |    |
| 連携研究者 | 横井 紀彦<br><br>(YOKOI Norihiko)<br><br>(50710969) | 生理学研究所・分子細胞生理研究領域・助教<br><br><br>(63905)  |    |