

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00459

研究課題名(和文) 神経シナプスの成熟機構とその破綻による“てんかん”の分子病態

研究課題名(英文) Molecular mechanism of synapse maturation and pathophysiology of epilepsy

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) 34,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳の生理と病態を理解するには、神経細胞間の情報伝達を担うシナプスの理解が必須である。近年、シナプス形成に関わるタンパク質は次々と報告されてきたが、未成熟なシナプスが機能的なシナプスに成熟していく過程は、十分に理解されていない。本研究では、LG11-ADAM22-PSD-95タンパク質複合体が、シナプス前後部のナノドメインを整列させることにより、シナプス伝達を精緻に制御することを見出した。一方、LG11-ADAM22-PSD-95経路の破綻はヒトやマウスにおいててんかん性脳症を引き起こすことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の光学顕微鏡や電子顕微鏡を用いた解析では、シナプス内部やシナプス間隙をまたぐ分子の相互配置や動的変化に迫ることは困難であった。本研究では、超解像イメージング法や脳疾患モデルを用いて、シナプス内部のタンパク質の配置メカニズムを明らかにした。また、シナプス疾患をシナプスの形態や数の異常という従来の観点を超えて、シナプス-ナノドメインの構造・機能的変容として捉えた点も意義深い。

研究成果の概要(英文)：To understand the physiology and pathology of the brain, it is essential to understand synapses, which are responsible for information transfer between neurons. Recently, many proteins involved in synapse formation have been reported, but the process by which immature synapses mature into functional synapses is not well understood. Here, we found that the LG11-ADAM22-PSD-95 protein complex elaborately regulates synaptic transmission by aligning the nanodomains in the pre- and post-synapse. In addition, we found that disruption of the LG11-ADAM22-PSD-95 pathway causes epileptic encephalopathy in humans and mice.

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 タンパク質 脂質 脳・神経 ナノドメイン ナノカラム てんかん 酵素

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳の生理と病態を理解するには、神経細胞間の情報伝達を担う“シナプス”の理解が必要不可欠である。シナプス伝達の効率は常に一定ではなく、外界刺激によって柔軟に変化し、これが記憶や学習などの脳高次機能の基盤となる。シナプスは、神経伝達物質を放出するシナプス前部膜と、その受容体が配置されるシナプス後部膜からなる。シナプス前部膜には、シナプス小胞が融合するアクティブゾーン(AZ)が存在し、シナプス後部膜には、神経伝達物質受容体が濃縮するシナプス後肥厚部(PSD)が存在する。これら特殊膜領域AZとPSDに局在する機能タンパク質が、シナプス間隙を隔てて協調して機能することが精緻なシナプス伝達を可能にすると推察される。しかし異なる細胞膜領域の構造的、機能的連関を制御する機構は十分に理解されていない。最近、超解像顕微鏡解析により、シナプスタンパク質はAZやPSD領域内(直径0.5-1 $\mu$ m)に一様に分布するのではなく、直径100-200 nmのナノドメインを形成していることが分かってきた。また、シナプス前・後部のナノドメインはナノメートル精度で対面整列することが分かってきた(シナプス-ナノカラム仮説)。さらに、興奮性シナプス伝達を司るAMPA型グルタミン酸受容体が、動的にシナプス後部ナノドメインに挿入されることで、シナプス機能が增強すると考えられる。したがって、シナプスの機能的成熟過程を理解するには、これまで見えていなかったシナプス内部の超微タンパク質局在に目を向け、(1)シナプス-ナノドメイン形成機構や、(2)シナプス-ナノドメイン間の連結制御機構、(3)AMPA受容体のナノドメインでの捕捉機構を解明することが必要不可欠である。

一方、私共はこれまで、シナプス後部膜の足場タンパク質 PSD-95 に着目し、シナプス伝達制御機構を明らかにしてきた。PSD-95 はシナプスの数や大きさ、シナプス後部膜上の AMPA 受容体数を増やして、シナプス伝達を增強する機能を有し、興奮性シナプスの構造や機能の成熟に必須である。私共は、PSD-95 に結合する「てんかん関連リガンド・受容体 LGI1-ADAM22」を脳組織から同定し、続いて LGI1 及び ADAM22 ノックアウト(KO)マウスでは、AMPA 受容体機能が低下するとともに、てんかん発作が必発することを見出した。また、LGI1 と ADAM22 がシナプス前・後部間を連結する可能性を構造学的解析により示した。一方、私共は PSD-95 のシナプス局在を制御する「パルミトイル化酵素ファミリー-ZDHHCs と脱パルミトイル化酵素 ABHD17s」を同定した。このように、PSD-95 を基盤とするこれら 2 つのシステムは、シナプス-ナノドメインの形成や機能協調の中核となっていることが示唆される。

### 2. 研究の目的

本研究では、私共が見出した(1)リガンド・受容体 LGI1-ADAM22 と(2)パルミトイル化脂質修飾関連酵素を起点として、シナプス-ナノドメインの形成機構とシナプス前・後部の協調機構を明らかにして、シナプスの成熟機構とその破綻によるシナプス疾患の分子病態を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

- (1) ADAM22 や ABHD17 にエピトープタグを挿入したノックイン(KI)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)、脳における ADAM22 と ABHD17 の局在やタンパク質ネットワークを明らかにした。
- (2) ADAM22 の C 末端 5 アミノ酸を欠失させた KI マウス(ADAM22 C5)や LGI1 KO マウスにおいて、STED 超解像顕微鏡解析により、シナプス前後部のナノドメインの整列配置を検討した。
- (3) ADAM22 のリン酸化部位(セリン 832)をアラニンに置換した KI マウス(S832A)等を用いて、てんかん発症を抑止するのに必要な ADAM22 と LGI1 の発現レベルを明らかにした。
- (4) ADAM22 と PSD-95 の結合様式や、ADAM22 と 14-3-3 の結合様式を X 線結晶構造解析により、原子レベルで明らかにした(京都大学、深井周也博士との共同研究)。

### 4. 研究成果

(1) LGI1-ADAM22-MAGUK 複合体によるシナプス-ナノドメイン間の連結制御機構の解明  
最近、超解像顕微鏡解析により、シナプス前部の神経伝達物質放出やシナプス後部の受容体集積に関わるタンパク質は、シナプス膜近傍で特殊なナノドメインを形成し、互いに対面整列していることが報告されはじめた(シナプス-ナノカラム説、図 1 左)。しかし、この対面整列を担っている分子実体に関しては、十分には明らかになっていない。まず、私共は ADAM22 の脳組織における局在を明らかにするために、タグを挿入した ADAM22 KI マウスを樹立し、ADAM22 が LGI1 と共にシナプス部位に局在することを超解像顕微鏡にて明らかにした。続いて、ADAM22 と PSD-95 の結合の意義を明らかにするために、ADAM22 の C 末端 5 アミノ酸を欠損させた ADAM22 C5 マウスを作製し、ADAM22 C5 マウスが生後 60 日頃から海馬を発生源とする致死性てんかんを引き起こすことを見出した(生理研・南部グループとの共同研究)。興味深いことに、ADAM22 C5 マウス脳においては、PSD-95 クラスターのサイズや輝度が激減していた。さらに、STED 顕微鏡解析により、シナプス前部の RIM2 とシナプス後部の PSD-95 の対面整列が乱れていることを見出し

た(図1右)。一方、ADAM22とPSD-95をCOS7細胞に共発現させると、PSD-95とADAM22が共存するクラスターが誘導されることを見出した。以上のことから、LG11-ADAM22-PSD-95(およびMAGUKファミリー)複合体は、シナプス-ナノカラムの中心的な構成因子として機能し、シナプス伝達を精緻に制御することが明らかとなった(Fukata Y et al. PNAS 2021)。さらに、米国UCSFのNicoll博士との共同研究により、LG11-ADAM22-PSD-95経路は、他のMAGUKタンパク質SAP102経路と協調して、海馬の長期増強(LTP)に必須の役割を果たしていることが明らかとなった(Chen X et al. PNAS 2021)。

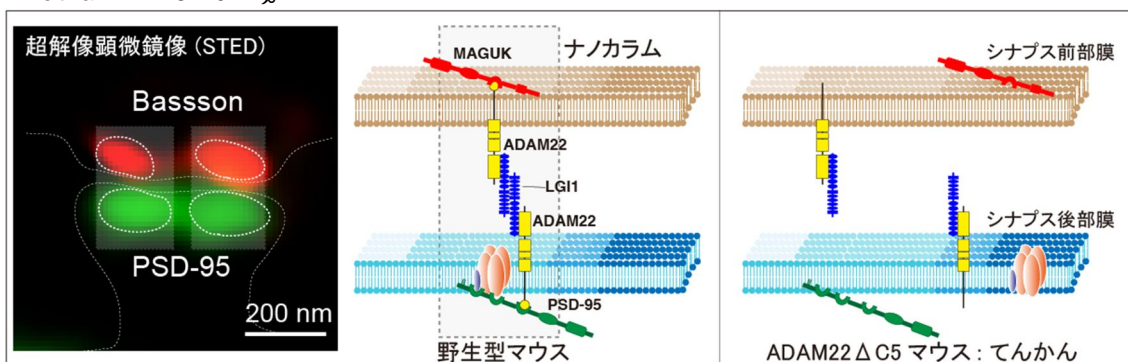


図1 LG11-ADAM22-PSD-95(MAGUK)複合体はシナプス-ナノカラムの構成因子としてシナプス伝達を制御する。一方、その破綻は“てんかん”病態を引き起こす。

## (2) ADAM22の合成・分解経路とその破綻によるてんかん病態の解明

ADAM22タンパク質の発現レベルがどのように調節されているかを明らかにするために、ADAM22の合成経路と分解経路を検討した。その結果、ADAM22が安定化し、その後シナプスで正常に機能するためには、リン酸化酵素PKAによりリン酸化され、14-3-3タンパク質と強固に結合することが必要であることを見出した(図2左)。さらにADAM22と14-3-3間の結合様式を原子レベルで明らかにすることに成功した(図2右)。一方、このリン酸化を受けないADAM22 KIマウス(ADAM22 S832A)を作製したところ、ADAM22は14-3-3と結合できず分解されてしまい、脳内のADAM22の量が約40%程度にまで減少することを見出した。

次に、どのくらいの量のADAM22があれば脳の過剰興奮が阻止され、てんかん発症を抑制できるかを明らかにするために、ADAM22とLG11の発現量が異なる7種類のマウス系統を樹立し、てんかんのおこりやすさを比較検討した。その結果、ADAM22の量が野生型マウスの約10%あればてんかん発症を抑えられることを明らかにした。一方、LG11の量は野生型の30%まで低下すると致死性てんかんが発症し、自発性てんかんを抑止するには50%は必要であることを見出した。

さらに、私共は神経回路レベルでのLG11とADAM22の役割を明らかにするために、LG11 KOマウスの細胞種特異的な救済実験やADAM22のコンディショナルKOマウスの解析を行った。その結果、LG11とADAM22は共に興奮性と抑制性の両方の神経細胞種で必須の役割を果たすことを見出した。例えば、ADAM22は興奮性と抑制性神経細胞のいずれで欠損させても、致死性てんかんが必発した。これまでの知見から、LG11-ADAM22複合体の減少により引き起こされるてんかん病態として、(1)抑制性神経細胞におけるAMPA受容体機能の低下(disinhibition)あるいは(2)興奮性神経細胞におけるKv1チャンネル機能の低下、により神経回路の異常興奮が惹起されると考えられる。

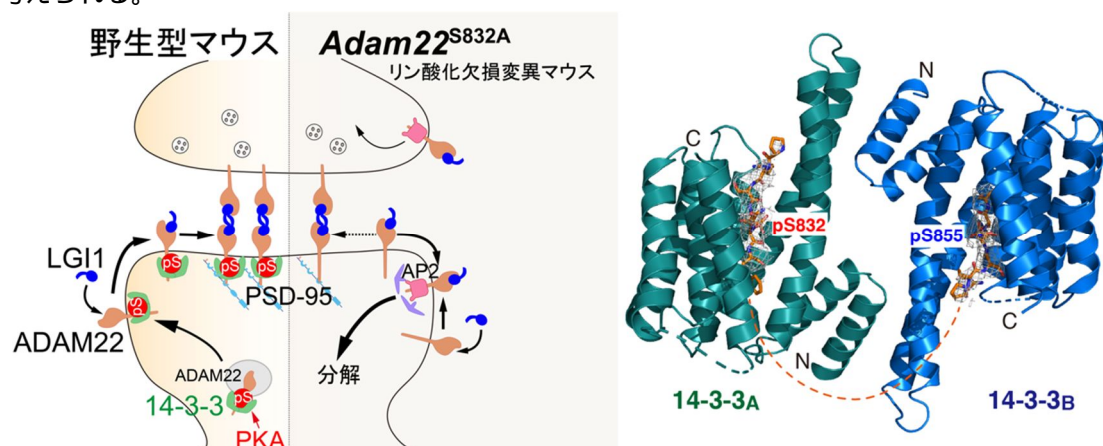


図2 左:ADAM22はPKAによってリン酸化(pS)を受けることで14-3-3と強固に結合し、細胞膜上で安定化しシナプスへ運ばれる(野生型マウス)。一方、ADAM22のリン酸化がおこななければ、ADAM22は14-3-3と結合できず、代わりにAP2と結合して細胞内に取り込まれて分解経路に入り、シナプスで機能できない。

右:14-3-3は2量体を形成し(14-3-3Aと14-3-3B)、ADAM22の2つのリン酸化部位(832番目と855番目のセリン残基;pS832とpS855と表記)と強固に結合する。

### (3) 難治性乳幼児てんかんの新しい疾患分類 “ADAM22 てんかん性脳症” の提案

近年の私共を含む研究から、神経分泌タンパク質 LGI1 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が明らかになってきた。LGI1 変異に関しては、すでに常染色体優性( 顕性 ) 外側側頭葉てんかん患者において 100 種類以上の変異が報告されている。また、抗 LGI1 抗体陽性の脳炎は、自己免疫性脳炎の中でも抗 NMDA 受容体抗体脳炎に次いで 2 番目に多い頻度で報告されている。一方、私共は、2016 年にヘルシンキ大学の Lehesjoki 博士との共同研究にて、ADAM22 遺伝子に複合ヘテロ接合型変異( 2 つの遺伝子座に異なる変異を有する ) を有する最初のてんかん患者症例を報告した(Muona, Fukata et al. *Neurol Genet* 2016)。Trio 解析の結果、ADAM22 変異はヘテロ接合体でてんかん症状を示す LGI1 変異とは異なり、ヘテロ接合体ではてんかん症状を示さなかった。さらに 2019 年には、他のグループにより ADAM22 に変異を有する別のてんかん患者症例(homozygous Arg896\* 変異)が報告された (Maddirevula et al. *Genet Med* 2019)。

このような背景で、私共は ADAM22 変異の分子病態を解明することは、LGI1-ADAM22 複合体のシナプス伝達制御機構の解明につながると考え、新たな ADAM22 変異を精力的に探索し、その病態機構の解明に取り組んできた。私共は 17 ヶ国の遺伝学者、臨床医との国際連携を進めて、ADAM22 のホモ接合型変異もしくは複合ヘテロ接合型変異を有する 19 名の常染色体劣性( 潜性 ) 遺伝のてんかん性脳症患者を見出し、「ADAM22 てんかん性脳症」という新たな疾患分類を提唱した。すべての症例において、難治性てんかんが認められ、変異の種類( ADAM22 タンパク質の機能障害の程度 ) によって、発達障害、知的障害、大脳萎縮、小脳萎縮、脳梁低形成などの多様な症状が認められた。これまでに見つかった計 13 種類の ADAM22 変異タンパク質の機能解析を行ったところ、ADAM22 タンパク質の(1)成熟異常、(2)発現量の低下、(3)細胞膜表面での発現低下、(4)LGI1 リガンドとの結合不全、そして(5)PSD-95 足場タンパク質との結合不全が、「てんかん性脳症」の病態メカニズムであることが明らかになった(図 3、van der Knoop\*, Maroofian\*, Fukata\* et al. *Brain*, 2022)。本結果はヒトにおいて ADAM22 てんかん性脳症という新しい疾患分類を提案し、その病態を明らかにした点で重要であると共に、多くの国際機関との共同研究としても意義深いと考えられる。今後、さらなる ADAM22 変異の探索と性状解析により、てんかん病態のみならず、発達障害、知的障害の病態解明に繋げていきたい。

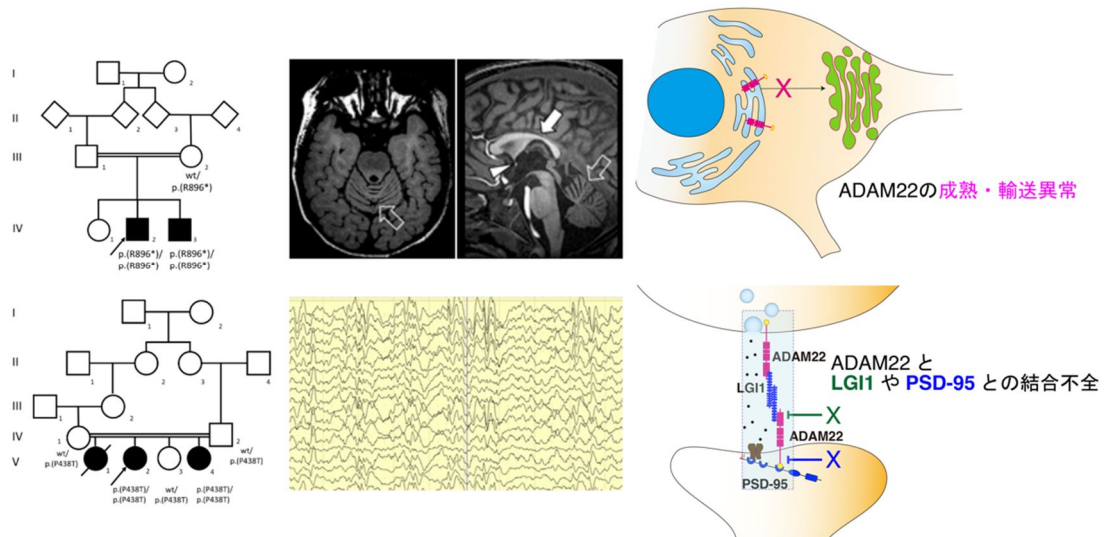


図 3 難治性てんかん性脳症患者における ADAM22 バリエーションの分子病態

### (4) PSD-95 パルミトイル化サイクルによるシナプス成熟機構の解明

本研究では、ショットガン法にて同定した ABHD17 相互作用分子(263 種)の中で、生理的に重要かつ新規性の高いと考えられたタンパク質について解析を進め、ABHD17 の活性制御機構と生理機能の一旦を明らかにしつつある。これら相互作用分子の結合特異性は、タグ付き ABHD17 KI マウスと野生型マウスの精製タンパク質プロファイルと比較することで評価した。また、PSD-95 のパルミトイル化酵素の一つである ZDHHC2 の基質タンパク質をパルミトーム解析により探索した。野生型マウス脳と ZDHHC2 ノックアウトマウス脳におけるパルミトームの比較により、in vivo における ZDHHC2 特異的な基質タンパク質の有無を検討、解析した。これらの特異性と定量性を重視した生化学的解析により、ABHD17 と DHC2 の反応機構、活性制御機構、生理機能の解明に資する重要な知見を得た。さらに、PSD-95 のパルミトイル化反応が可逆的である意義を明らかにするために、パルミトイル化サイクルを受けない PSD-95 変異体の性状解析を推し進めた。

このように、本研究では、シナプス-ナノカラム構築における LGI1-ADAM22-MAGUK 経路の役割とその破綻によるてんかん病態機構を明らかにした。とりわけ、LGI1-ADAM22-MAGUK 経路の破綻

がヒトの遺伝性疾患 (van der Knoop<sup>\*</sup>, Maroofian<sup>\*</sup>, Fukata<sup>\*</sup> et al. Brain, 2022) や自己免疫性脳炎の病態 (Kornau et al. Ann Neurol. 2020) と深く関連することを示した。さらに、パルミトイル化サイクルを担う脱パルミトイル化酵素の個体レベルでの役割を明らかにするための知見を得、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 8件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 van der Knoop M Marieke M*, Maroofian Reza*, Fukata Yuko*, van Ierland Yvette, Karimiani G Ehsan, Lehesjoki Anna-Elina, Muona Mikko, Paetau Anders, Miyazaki Yuri, Hirano Yoko, Selim Laila, -----32名-----, Striano Pasquale, Severino Mariasavina, Fukata Masaki#, Hilhorst-Hofstee Yvonne#, Houlden Henry#	4. 巻 145
2. 論文標題 Biallelic ADAM22 pathogenic variants cause progressive encephalopathy and infantile-onset refractory epilepsy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 2301 ~ 2312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awac116	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Zhang Xu, Kira Jun-Ichi, Ogata Hidenori, Imamura Tomohiro, Mitsuishi Mikio, Fujii Takayuki, Kobayashi Masaki, Kitagawa Kazuo, Namihira Yukihiro, Ohya Yusuke, Maimaitijiang Guzailiayi, Yamasaki Ryo, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Isobe Noriko, Nakamura Yuri	4. 巻 10
2. 論文標題 Anti-LGI4 Antibody Is a Novel Juxtaparanodal Autoantibody for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 e200081 ~ e200081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/NXI.000000000200081	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Wirth Alexander, Labus Josephine, Abdel Galil Dalia, Schill Yvonne, Schmidt Silke, Bunke Tania, Gorinski Nataliya, Yokoi Norihiko, Fukata Masaki, Ponimaskin Evgeni	4. 巻 298
2. 論文標題 Palmitoylation of the small GTPase Cdc42 by DHC5 modulates spine formation and gene transcription	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 102048 ~ 102048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.102048	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Kawai Takafumi, Narita Hirotaka, Konno Kohtarou, Akter Sharmin, Andriani Rizki Tsari, Iwasaki Hirohide, Nishikawa Shoji, Yokoi Norihiko, Fukata Yuko, Fukata Masaki, -----4名-----, Takao Keizo, Miyakawa Tsuyoshi, Abe Manabu, Sakimura Kenji, Watanabe Masahiko, Nakagawa Atsushi, Okamura Yasushi	4. 巻 479
2. 論文標題 Insight into the function of a unique voltage-sensor protein (TMEM266) and its short form in mouse cerebellum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical Journal	6. 最初と最後の頁 1127 ~ 1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20220033	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Niki Yoko, Adachi Naoko, Fukata Masaki, Fukata Yuko, Oku Shinichiro, Makino-Okamura Chieko, Takeuchi Seiji, Wakamatsu Kazumasa, Ito Shosuke, Declercq Lieve, Yarosh Daniel B., Mammone Tomas, Nishigori Chikako, Saito Naoaki, Ueyama Takehiko	4. 巻 143
2. 論文標題 S-Palmitoylation of Tyrosinase at Cysteine500 Regulates Melanogenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 317 ~ 327.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2022.08.040	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 横井紀彦、深田優子、深田正紀	4. 巻 -
2. 論文標題 てんかん発症を抑制するためのLGI1-ADAM22タンパク質複合体の量的制御機構	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Chen Xiumin, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Nicoll Roger A.	4. 巻 118
2. 論文標題 MAGUKs are essential, but redundant, in long-term potentiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2107585118	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Fukata Yuko, Hirano Yoko, Miyazaki Yuri, Yokoi Norihiko, Fukata Masaki	4. 巻 194
2. 論文標題 Trans-synaptic LGI1-ADAM22-MAGUK in AMPA and NMDA receptor regulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 108628 ~ 108628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2021.108628	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Yokoi Norihiko, Fukata Yuko, Okatsu Kei, Yamagata Atsushi, Liu Yan, Sanbo Makoto, Miyazaki Yuri, Goto Teppei, Abe Manabu, Kassai Hidetoshi, Sakimura Kenji, Meijer Dies, Hirabayashi Masumi, Fukai Shuya, Fukata Masaki	4. 巻 37
2. 論文標題 14-3-3 proteins stabilize LGI1-ADAM22 levels to regulate seizure thresholds in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110107 ~ 110107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.110107	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Nakamoto Chihiro, Goto Yuhei, Tomizawa Yoko, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Harpsoe Kasper, Gloriam David E., Aoki Kazuhiro, Takeuchi Tomonori	4. 巻 14
2. 論文標題 A novel red fluorescence dopamine biosensor selectively detects dopamine in the presence of norepinephrine in vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00882-8	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Kreye Jakob, Wright K Sukhvir, van Casteren Adriana, Stoffler Laura, Machule Marie-Luise, Reincke S Momen, Nikolaus Marc, van Hoof Scott, Sanchez-Sendin Elisa, Homeyer A Marie, Cordero Gomez Cesar, Kornau Hans-Christian, -----12名-----, Wickel Jonathan, Geis Christian, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Pruss Harald	4. 巻 218
2. 論文標題 Encephalitis patient-derived monoclonal GABA <sub>A</sub> receptor antibodies cause epileptic seizures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20210012	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Fukata Yuko, Chen Xiumin, Chiken Satomi, Hirano Yoko, Yamagata Atsushi, Inahashi Hiroki, Sanbo Makoto, Sano Hiromi, Goto Teppei, Hirabayashi Masumi, Kornau Hans-Christian, Pruss Harald, Nambu Atsushi, Fukai Shuya, Nicoll Roger A., Fukata Masaki	4. 巻 118
2. 論文標題 LGI1-ADAM22-MAGUK configures transsynaptic nanoalignment for synaptic transmission and epilepsy prevention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2022580118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2022580118	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する



1. 著者名 Yoshida Tomoyuki, Yamagata Atsushi, Imai Ayako, Kim Juhyon, Izumi Hironori, Nakashima Shogo, Shiroshima Tomoko, Maeda Asami, Iwasawa-Okamoto Shiho, Azechi Kenji, Osaka Fumina, Saitoh Takashi, Maenaka Katsumi, Shimada Takashi, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Matsumoto Jumpei, Nishijo Hisao, Takao Keizo, Tanaka Shinji, 他6名	4. 巻 12
2. 論文標題 Canonical versus non-canonical transsynaptic signaling of neuroligin 3 tunes development of sociality in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22059-6	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Watanabe Hidenori, Sano Hiromi, Chiken Satomi, Kobayashi Kenta, Fukata Yuko, Fukata Masaki, Mushiake Hajime, Nambu Atsushi	4. 巻 11
2. 論文標題 Forelimb movements evoked by optogenetic stimulation of the macaque motor cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16883-5	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Fukata Masaki, Yokoi Norihiko, Fukata Yuko	4. 巻 65
2. 論文標題 Acyl-PEGyl exchange gel-shift (APEGS) assay for palmitoylation quantification	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Electrophoresis Letters	6. 最初と最後の頁 41 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2198/electroph.65.41	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Fukata M, Fukata Y
2. 発表標題 Function and regulation of ADAM22, a receptor for LGI1, in epileptic disorders
3. 学会等名 SYNABS & CONNECT-GENERATE Symposium 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yokoi N, Fukata Y, Okatsu K, Yamagata A, Liu Y, Sanbo M, Miyazaki Y, Goto T, Hirabayashi M, Fukai S, Fukata M
2. 発表標題 14-3-3 proteins stabilize LGI1-ADAM22 levels to prevent epilepsy in mice
3. 学会等名 The 45th annual meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深田正紀
2. 発表標題 シナプス機能と脳の疾患に関する研究. 第 4 回 FUJITA ブレインサイエンスセミナー
3. 学会等名 第 4 回 FUJITA ブレインサイエンスセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Egawa T, Hirata T, Yokoi N, Miyazaki Y, Sanbo M, Goto T, Inahashi H, Kobayashi K, Hirabayashi M, Fukata Y, Fukata M
2. 発表標題 Proteomic characterization of ABHD17B, a depalmitoylating enzyme, in the mouse brain
3. 学会等名 第95回日本生化学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深田優子、横井紀彦、宮崎裕理、深田正紀
2. 発表標題 シナプスのナノ構築機構と病態
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fukata Masaki、Fukata Yuko
2. 発表標題 Trans-synaptic LGI1-ADAM22-MAGUK protein complex in synaptic functions and disorders
3. 学会等名 SYNABS Symposium (Germany, Virtual meeting) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fukata Masaki、Yokoi Norihiko、Fukata Yuko
2. 発表標題 Acyl-PEGyl exchange gel-shift (APEGS) assay for palmitoylation quantification
3. 学会等名 第71回 日本電気泳動学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fukata Masaki、Yuri Miyazaki、Yokoi Norihiko、Fukata Yuko
2. 発表標題 Synaptic function regulated by palmitate cycling on PSD-95 and trans-synaptic LGI1 and ADAM22
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 平野瑤子、宮崎裕理、横井紀彦、平田哲也、深田正紀、深田優子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 9
3. 書名 膜タンパク質工学ハンドブック	

1. 著者名 深田正紀、横井紀彦、平田哲也、深田優子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 8
3. 書名 zDHHC パルミトイル化酵素とABHD17 脱パルミトイル化酵素	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究室ホームページ  <a href="https://www.nips.ac.jp/fukata/">https://www.nips.ac.jp/fukata/</a>          研究報告_生理研ホームページ  <a href="https://www.nips.ac.jp/nips_research/2022/04/_adam22_17.html">https://www.nips.ac.jp/nips_research/2022/04/_adam22_17.html</a>          プレスリリース 新たなてんかん治療戦略を提案  <a href="https://www.nips.ac.jp/release/2021/12/_adam22.html">https://www.nips.ac.jp/release/2021/12/_adam22.html</a>          プレスリリース 新たなてんかん治療戦略を提案  <a href="https://www.amed.go.jp/news/release_20211215.html">https://www.amed.go.jp/news/release_20211215.html</a>          プレスリリース 新規赤色蛍光ドーパミンバイオセンサーの開発  <a href="https://www.nibb.ac.jp/press/2021/12/20.html">https://www.nibb.ac.jp/press/2021/12/20.html</a>          プレスリリース：神経シナプス間の軸調整を担う分子群を発見 新たなてんかん病態を解明  <a href="https://www.nips.ac.jp/release/2021/01/post_426.html">https://www.nips.ac.jp/release/2021/01/post_426.html</a></p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	深田 優子  (Fukata Yuko)		
研究協力者	横井 紀彦  (Yokoi Norihiko)		
研究協力者	宮崎 裕理  (Miyazaki Yuri)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	稲橋 宏樹  (Inahashi Hiroki)		
研究協力者	江川 孝彦  (Egawa Takahiko)		
研究協力者	鈴木 由美  (Suzuki Yumi)		
研究協力者	渡辺 聖愛  (Watanabe Mie)		
研究協力者	原 早苗  (Hara Sanae)		
研究協力者	袴田 大晶  (Hakamata Hiroaki)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

英国	UCL	The University of Edinburgh		
フィンランド	University of Helsinki			
オランダ	Erasmus University	Leiden University		
ドイツ	DZNE	Charite-Universitätsmedizin		
チェコ	Charles University in Prague			
デンマーク	Aarhus University			
米国	UCSF	UCSD		
オーストリア	IST			