

令和 3 年 8 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02720

研究課題名(和文) 痙攣性神経疾患関連遺伝子PRRT2のシナプスにおける病態生理学的役割の解明

研究課題名(英文) Pathophysiological roles of convulsive neurological disease-causing gene PRRT2 in the synapse

研究代表者

岩田 修永 (IWATA, Nobuhisa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授

研究者番号：70246213

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)：発作性運動誘発性ジスキネジア(PKD)はProline-rich transmembrane protein 2 (PRRT2)の変異により発症するが、原因となる脳領域や神経回路を含め、その発症機序は未解明である。本研究では、PKD患者に最も高頻度に見られる変異を導入したPrprt2 KIマウスを作製し、Prprt2変異により線条体において神経活動誘導性のドーパミン放出が過剰になることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、PRRT2の機能低下による線条体ドーパミン伝達の異常がPKD発症に関連することを明らかにした。PRRT2はPKDの他、てんかんや片頭痛等の様々な神経疾患にも関連するため、これらの疾患に対する新たな医薬品創出につながる可能性がある。また、これまで未知であったPRRT2のシナプス機能を解明したことにより、シナプス伝達が調節される仕組みの学術的理解をより発展させられたと考えている。

研究成果の概要(英文)：Mutations in proline-rich transmembrane protein 2 (PRRT2) are associated with several paroxysmal neurological diseases represented by paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD), but physiological functions of PRRT2 and pathogenic mechanisms remain largely unclear as well as the causative brain regions and neuronal circuits. Here we generated Prprt2 knock-in (KI) mice harboring the most frequent PKD-related Prprt2 mutation and the mice showed that the Prprt2 mutation leads to an excessive activity-dependent dopaminergic transmission in striatum. Moreover, we found that PRRT2 regulates a dopamine transporter (DAT) activity in cultured neuroblastoma overexpressing both genes. Therefore, we considered that PRRT2 may contribute release and/or uptake of dopamine in the striatum and that loss of function of PRRT2 might cause PKD. Our findings showed that dopaminergic neurons in the basal ganglia could be a novel target for a treatment of PKD and several other neurological diseases with dyskinesia.

研究分野：神経科学

キーワード：ジスキネジア PRRT2 大脳基底核 ドーパミン ドーパミントランスポーター シナプス マイクログリア
リリス カルパイン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Proline-rich transmembrane protein 2 (PRRT2) の遺伝子変異は、発作性運動誘発性ジスキネジア (paroxysmal kinesigenic dyskinesia: PKD) を始めとした様々な痙攣性神経疾患を引き起こす。PKD は急激な動作により誘発される不随意運動発作を特徴としており、対症療法として抗痙攣薬であるカルバマゼピン等が使用されているが、発症に関わる脳領域・神経回路および分子機序は分かっておらず、発症原因に即した治療方法は確立していなかった。PKD 患者に最も高頻度に見られる PRRT2 変異 (c.649dupC) は一塩基挿入に伴うフレームシフトにより早熟の終止コドンを生成し、それにより膜貫通部位を欠損した異常タンパク質がコードされるが、研究代表者は本課題に着手する以前に、c.649dupC に相当する変異を導入した *Prrt2* ノックイン (KI) マウスを作製し、脳内において、変異型の *Prrt2* mRNA およびタンパク質が消失していることを見出していた(未発表データ、図 1)。これにより、PKD が PRRT2 の *loss-of-function* により発症することが示唆され、PRRT2 の生理的機能の解明が PKD の発症機序解明のために重要と考えられた。研究開始当初、PRRT2 の機能としてプレシナプスにおける神経伝達物質の放出を制御することが報告されていたが、それだけでは運動誘発性の PKD 症状を説明することはできなかった。研究代表者は *Prrt2* が神経興奮依存的に切断され、12 kDa の C 末端フラグメント (12K-CTF) を生成することを見出し(図 2)、神経興奮時に PRRT2 の生理機能が変化すること、それが PKD 発作の運動誘発性に関連する可能性を示した。これまで PRRT2 の機能解析は主に大脳皮質や小脳等において行われてきたが、PKD 発症の責任脳領域および神経回路は特定されておらず、脳全体に広く分布する PRRT2 の発現パターン (図 1B) がそれを難しくしていた。

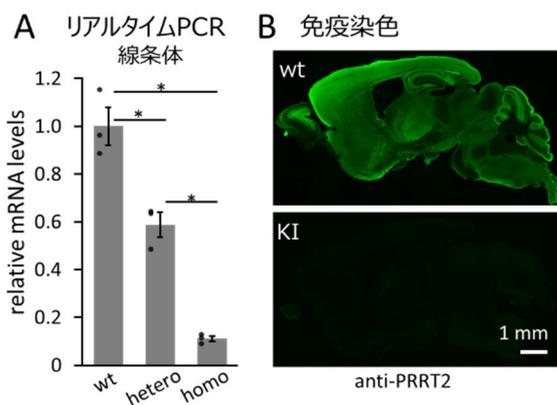


図 1. Prrt2 KI マウス脳における変異型 Prrt2 消失
 A. 野生型およびヘテロ、ホモ接合型の *Prrt2* KI マウスの線条体から RNA を抽出し、逆転写産物をリアルタイム PCR 解析した。Prrt2 の増幅に使用したプライマーは野生型と変異型に共通する部分にアノールする配列とした。
 B. 野生型およびホモ接合型 *Prrt2* KI マウスの脳切片を抗 PRRT2 抗体で免疫染色した。

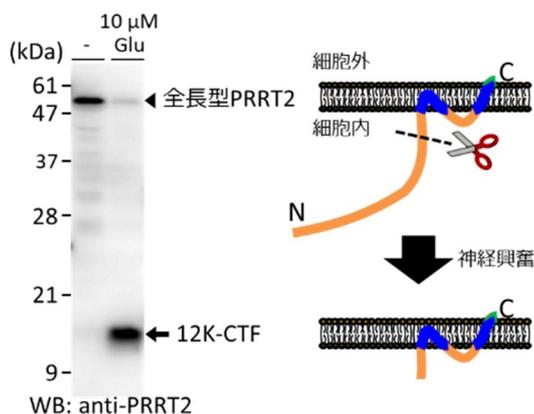


図 2. PRRT2 の神経活動依存的な切断
 マウス大脳皮質初代培養神経細胞を 10 μM グルタミン酸で 24 時間処理し、そのライゼートを抗 PRRT2 抗体で WB 解析した (左図)。全長型 PRRT2 および切断型 (12K-CTF) のタンパク質構造を示した (右図)。

2. 研究の目的

研究代表者は、PKD の発症機序解明と治療法の基盤構築を目指して研究を進めているが、そのためにはシナプスレベルでの PRRT2 の分子機能を明らかにするとともに、PRRT2 の機能消失による影響を代償できない PKD 発作の原因となる脳領域・神経回路を特定する必要がある。運動制御に関わる主要な脳領域としては大脳皮質、小脳、大脳基底核が知られているが、特にジスキネジアとの関連が深いとされている大脳基底核では PRRT2 の機能解析が行われていない。大脳基底核は黒質から線条体に投射するドパミン作動性神経を特徴とするので、本研究では大脳基底核における PRRT2 の役割を明らかにするために、先ず免疫組織化学により PRRT2 がドパミン作動性神経細胞に局在するかを調べた。続いて、*Prrt2* KI マウスの線条体においてマイクロダイアリシスを行い、細胞外ドパミン量を測定することにした。また、ドパミン神経伝達に関わる細胞外ドパミン量は、シナプスからの放出と細胞への再取り込みのバランスで決まるため、ドパミンの再取り込みを担うドパミントランスポーター (dopamine transporter: DAT) に着目し、培養細胞における過剰発現系にて PRRT2 との関連を解析した。さらに運動誘発性の臨床的特徴の背景にある分子機序を理解するために、PRRT2 の神経活動依存的な切断について、その責任プロテアーゼおよび切断部位の解析を行った。

3. 研究の方法

(1) 免疫組織化学

マウス脳を4%パラホルムアルデヒド/0.1 M リン酸緩衝液 (pH7.4) 中で一晩、4℃で固定した後、PBSに置換した。固定した組織をパラフィン包埋し、5 μm厚で薄切し、スライドガラスに張り付けた。脱パラフィン処理 (キシレン×3回、100% エタノール×2回、90% 及び70% エタノール、各5分浸漬) を行った後、流水で洗浄した。Tris-EDTAバッファー (pH 9.0) 中で121℃、5分オートクレーブより抗原賦活化を行い、流水洗浄後、0.3%過酸化水素/メタノールに浸し室温で30分間振盪した。その後流水で5分洗浄し、PBSで5分、3回洗浄した。TNB (Tris-NaCl-blocking) バッファー (FP1012, PerkinElmer, Inc.) 50 μL、室温、60分間の条件でブロックし、1つ目の一次抗体としてウサギポリクローナル抗 PRRT2 抗体 (HPA014447, Sigma-Aldrich Japan, Inc.: 500 希釈液) を用いて4℃で一晩インキュベートした。TNT バッファー (0.1 M Tris-HCl, 0.15 M NaCl, 0.05% Tween 20, pH 7.5) で洗浄し、EnVision rabbit (Dako) で反応させた後、室温で1時間インキュベートし洗浄した。Tyramide-FITC (SAT701, PerkinElmer, Inc.) を付属のバッファーで50倍希釈し、40 μLを用いて室温で10分インキュベートした (以降、遮光)。その後、TNT バッファーで洗浄し、HRPの不活化のため1% 過酸化水素/PBS (pH 7.0) で処理し、洗浄した。2つ目の一次抗体としてラットモノクローナル抗 DAT 抗体 (sc-32258, Santa Cruz Biotechnology, Inc.: 750 倍希釈溶液) を用いて4℃で一晩インキュベートした。二次抗体として抗 rat IgG-HRP (sc-2032, Santa Cruz Biotechnology, Inc.) を用い、上記同様、TNT バッファー洗浄後、Biotin Tyramide amplification reagent (PerkinElmer, Inc.) で10分反応させた。洗浄後、streptavidin-Alexa 488 (Thermo Fisher Scientific) と室温で30分インキュベートした。洗浄後、マウンティング液 (TA-030-FM, Thermo Fisher Scientific Inc.) で封入した。染色画像の撮像はNanoZoomer S60 C13210 (浜松ホトニクス)、共焦点顕微鏡 (Zeiss LSM710) を使用した。共焦点顕微鏡の対物レンズは40倍を使用した。

(2) 線条体における細胞外ドパミンの定量

マイクロダイアリシス用透析プローブ (A-1-6-01M, Eicom, Kyoto, Japan) にジョイント付テフロンチューブ (JT-10, Eicom) を装着し、人工脳脊髄液 (artificial cerebrospinal fluid; aCSF) を入れた2 mL シリンジに接続した。麻酔したマウスを脳定位固定装置で固定し、bregma から AP: -1.2 mm, ML: -2.0 mm の位置に透析プローブを DV: -2.7 mm まで差し込んだ後、シリンジポンプを用いて透析用プローブ内に aCSF を 2.0 μL/分 で送液した。KCl 投与は aCSF に最終濃度 60mM となるように KCl を混合し、同じく 2.0 μL/分 で灌流した。マイクロダイアリシスサンプルの回収はプローブ挿入の50分後から25分毎に8回行った (50、75、100、125、150、175、200、225分)。KCl 投与は125分後から50分間行い、その間はサンプルを10分毎に回収した。回収用のチューブには予め保存液を12.5 μL (1本目は25 μL) 入れておき、回収液: 保存液=4:1になるようにした。

マイクロダイアリシスサンプル20 μLをHPLC装置 (HTEC-500, Eicom) に注入し、電気化学検出器 (electrochemical detector; ECD) によりドパミン量を測定した。移動相の流速は500 μL/分に設定し、分離にはODSカラム (octa decyl silyl column; EICOMPAK PP-ODS, Eicom) を、ECDの作用電極にはグラファイト電極 (WE-3G, Eicom) を、参照電極にはAg/AgCl電極 (RE-500, Eicom) を使用した。ECDで検出されたシグナルはPowerChromソフトウェア (eDAQ, Nagoya, Japan) を用いて、ベースラインとピークで囲まれた面積を測定することで解析した。また、サンプルのドパミン濃度は外部標準法によって算出し、その後マイクロダイアリシスサンプルのドパミン濃度は透析プローブの回収率によって補正した。

(3) ドパミントランスポーター機能アッセイ

PLLコーティングした96 well細胞培養ブラックプレートにDAT安定発現 Neuro2a 細胞を 0.5×10^4 cells/100 μL/well の濃度で播種した。24時間培養後、培地を aCSF 100 μL に交換し、ドパミンの蛍光誘導体 (fluorescent false neurotransmitter: FFN) である FFN102 (SML1172, Sigma-Aldrich Japan, Inc.) を最終濃度 40 μM になるように添加した。37℃、5% CO₂ 濃度において1時間培養後、100 μL の PBS で洗浄し 50 μL の aCSF を加え、キーエンス蛍光顕微鏡 (BZ-9000, Keyence Co., Osaka, Japan) の20倍対物レンズにて、DAPI フィルター (OP-66834 BZ、励起波長 360 nm、吸収波長 460 nm) を用いて1 well あたり8視野を撮像した (露光時間 2.0 秒)。得られた蛍光画像中の FFN102 の蛍光輝度は画像解析ソフト Halo ver. 2.1.1637 (Indica Lab Inc., NM, USA) を用いて定量した。蛍光シグナルの検出域は全画像で細胞を認識できるように調節した閾値 (Weak; 0.275, Moderate; 0.600, Strong; 1.000) で統一し、認識された部分の面積平均蛍光輝度を計測した。その値から閾値に達していない部分の面積平均輝度をバックグラウンドとし、各画像においてのバックグラウンドを引いた値を細胞内に取り込まれた FFN 102 の蛍光輝度とした。蛍光画像取得後、各 well の細胞を 100 μL の PBS で洗浄し、10 μL の 6x Sample Buffer Solution for SDS-PAGE を添加し、全量を WB で解析した。一次抗体として、ラットモノクローナル抗 DAT 抗体 (sc-32258, Santa Cruz Biotechnology, Inc., 200 倍希釈)、ウサギポリクローナル抗 PRRT2 抗体 (HPA014447, Sigma-Aldrich Japan, Inc., 200 倍希釈)、マウスモノクローナル抗 α -actin 抗体 (A-5441, Sigma-Aldrich Japan, Inc., 10,000 倍希釈) を使用した。

4. 研究成果

(1) マウス大脳基底核におけるドパミン作動性神経細胞への PRRT2 の局在

野生型マウスを抗 PRRT2 抗体および抗 DAT 抗体で二重免疫染色した結果 (図 3)、Prprt2 のシグナルは脳全体に見られたのに対し、Dat のシグナルは大脳基底核に選択的であった (図 3A)。共焦点顕微鏡による撮像では、大脳基底核、特に線条体において Prprt2 と Dat は共局在しており (図 3B)、ドパミン作動性神経細胞に PRRT2 が局在することが示された。

(2) Prprt2 変異による神経興奮時の線条体細胞外ドパミン量の著増

野生型および Prprt2 KI マウスの線条体細胞外ドパミン量を測定し比較した結果、定常状態では両者間で差は見られなかったが、KCl により神経興奮を誘導した際の細胞外ドパミン量は野生型に比べて Prprt2 KI マウスで約 6 倍の増加が見られた (図 4、未発表データ)。この結果は、運動誘発的に起こる PKD 発作の特徴と一致しており、PRRT2 変異は神経活動時における大脳基底核内ドパミン量を過剰に増加させることで PKD 発作を引き起こすと考えられた。

(3) PRRT2 によるドパミントランスポーター機能の抑制

DAT を安定発現する Neuro2A 細胞に対し、さらに野生型 PRRT2 または変異型 PRRT2 (c.649dupC) を共安定発現させ、ドパミン類似蛍光物質 FFN102 を用いて PRRT2 が DAT のドパミン再取り込み活性に与える影響を解析した。その結果、野生型 PRRT2、変異型 PRRT2 を DAT と共安定発現させた場合、mock に比べ FFN102 の細胞内取り込みが減少した (図 5)。野生型 PRRT2 (#9, 12; 低発現クローン、#16; 高発現クローン) に関してはその発現量に概ね依存して FFN 再取り込みを抑制し、変異型 PRRT2 は検出閾値以下の発現量でそれを抑制した (図 5B)。DAT 発現量は各クローン間で等しいため、PRRT2 の発現量に依存して、活性を低下させた、もしくは DAT の内在化を促進したと考えられる。

(4) 神経活動依存的に活性化されたカルパインによる PRRT2 の切断

マウス大脳皮質初代培養神経細胞をグルタミン酸処理することにより神経興奮を誘導した結果、Prprt2 は切断を受け、12K-CTF を産生した (図 2)。さらに、このグルタミン酸誘導性切断は NMDA 受容体を介することを突き止めた。また、KCl で脱分極を誘導することによっても、PRRT2 の切断は誘導され、細胞内シグナルの下流では Ca²⁺シグナリングが関わっていることを見出した。さらに本切断の責任酵素として Ca²⁺依存性プロテアーゼ・カルパインを同定し (図 6A, B)、推定切断部位に変異を入れた PRRT2 変異体および推定 12K-CTF の発現ベクターを用いて、カルパイ

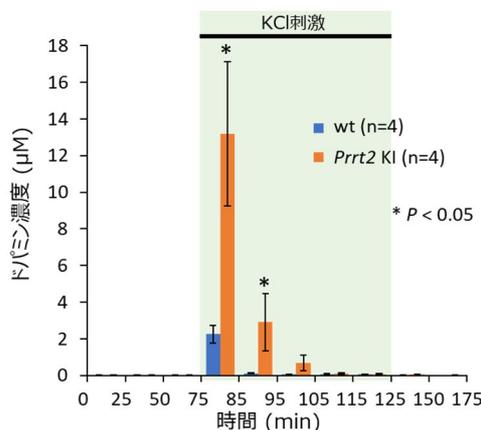


図 4. Prprt2 KI マウス線条体における細胞外ドパミン濃度の神経活動依存的な著増

野生型およびホモ接合型 Prprt2 KI マウスの線条体においてマイクロダイヤリシスを行い、その透析液中に含まれるドパミン濃度を HPLC で測定した。75 分から 125 分まで灌流液に 60 mM KCl を添加し、透析プローブを介して線条体に投与した。* $P < 0.05$ (n=4)

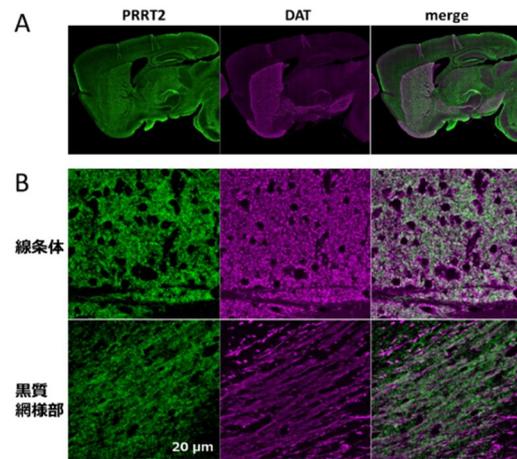


図 3. Prprt2 と Dat の共局在

グリーンは抗 PRRT2 抗体、マジエンダは抗 DAT 抗体によるシグナルを表す。右の画像は Prprt2 と Dat の蛍光を merge したものである。A は NanoZoomer を用いて、Prprt2 と Dat の局在性を確認した。B は共焦点顕微鏡で対物レンズに 40 倍を用いて線条体および黒質網様部を撮像した。グリーンとマジエンダの色が重なり白くなっている部分を共局在しているものとみなす。

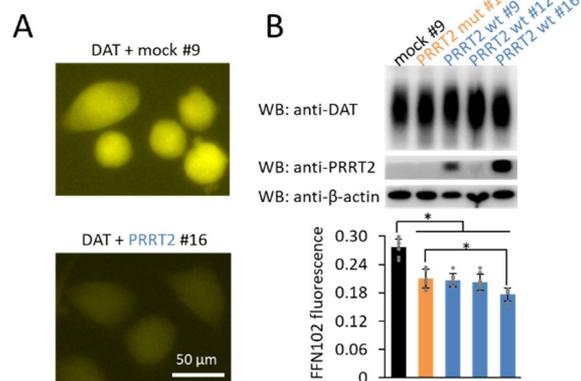


図 5. PRRT2 による DAT 活性の抑制

A. DAT を安定発現する Neuro2A 細胞に空ベクター (mock #9、上図) または PRRT2 (クローン #16、下図) を共安定発現させ、40 μM FFN102 で処理した細胞を蛍光顕微鏡で撮像した。

B. 複数のクローンも含め、画像 A の FFN102 の輝度を定量した (下図)。また、撮像後に回収した細胞のライセートを抗 DAT 抗体、抗 PRRT2、抗 β-actin 抗体で WB 解析した (上図)。* $P < 0.05$ (n=8)

ンによる PRRT2 の切断部位を同定した。カルパインは PRRT2 を連続的に切断し、Q220 での切断を必ず経由して、最終的に S244 まで切断されて 12K-CTF が産生することを明らかにした (Hatta, et al. 2020)。

(5) 考察・結論

本研究において、マウスの線条体で *Prprt2* 変異により神経興奮時の細胞外ドパミン濃度が著増することを見出した (図 4)。*Prprt2* はドパミン作動性神経細胞に局在したため (図 3)、直接的に細胞外ドパミン濃度の調節に関わっていると考えられる。*Prprt2* 変異による神経化学的フェノタイプが神経興奮時のみに出現することは、PKD 発作が運動誘発性であることと一致しており、神経興奮依存的な *Prprt2* の切断 (図 2) との関連を示唆する。*Prprt2* 変異による細胞外ドパミン濃度上昇はドパミン放出量の増加に起因すると考えられるが、細胞外ドパミン濃度は放出と回収のバランスで決まるため、神経興奮時特異的にドパミンの再取り込み量が減少している可能性もありうる。実際に DAT を安定発現した Neuro2A 細胞では、PRRT2 を共発現させることにより DAT の活性が低下した (図 5)。変異型 PRRT2 も DAT 活性を抑制したが、これは過剰発現の影響で検出下限以下のレベルで変異型タンパク質が発現したためと考えている。*Prprt2* KI マウスの線条体では、*Prprt2* が消失することにより DAT 機能が亢進すると考えられるが、DAT 活性は小胞モノアミントランスポーター 2 (VMAT2; vesicular monoamine transporter 2) 活性と関連することが知られているため、VMAT2 活性化によりシナプス小胞へのドパミン充填量が増え、神経興奮時のドパミン放出量が増えたと推定される。神経回路レベルで考えると、黒質から線条体へのドパミン入力は脳基底核-大脳皮質ループに対し運動亢進的に作用することが知られているため (図 7)、*Prprt2* 変異により線条体で細胞外ドパミン濃度が増加すると過剰な運動が引き起こされると考えられ、PKD 発作の臨床症状と一致する。したがって、PRRT2 には神経興奮時のドパミン伝達を抑制的に調節する生理機能があり、PKD 患者では *PRRT2* 変異によりその機能が失われた結果、線条体での過剰なドパミン伝達が運動誘発性の不随意運動発作を引き起こすと考えられる。

神経活動依存的な PRRT2 の切断は Ca^{2+} シグナリングにより活性化したカルパインによるものであったが (図 6)、12K-CTF はタンパク質間相互作用の足場となりうるプロリンリッチドメインを失ったため、機能を持たない分解産物と現時点では考えている。12K-CTF のカウンターパートとなる N 末端フラグメントは PKD の発症で最も頻度の高い変異とほぼ一致する構造を持つが、WB により検出されなかった。これは、PRRT2 の N 末端領域がカルパインにより複数箇所切断され、速やかに分解されるためと考えられる。野生型マウスでも KCI 投与により線条体におけるドパミン放出量が増加したが (図 4)、これは神経活動依存的に PRRT2 が切断・分解されることで、PRRT2 によるドパミン放出抑制機能が一過性に解除されたことに起因する可能性がある。この機構は健常者では運動回路の神経活動を正方向に微調整し、スムーズな運動開始を助けるが、PRRT2 量が減少している PKD 患者では神経活動が過剰に促進され、運動誘発性の不随意運動を引き起こすと考えられる。

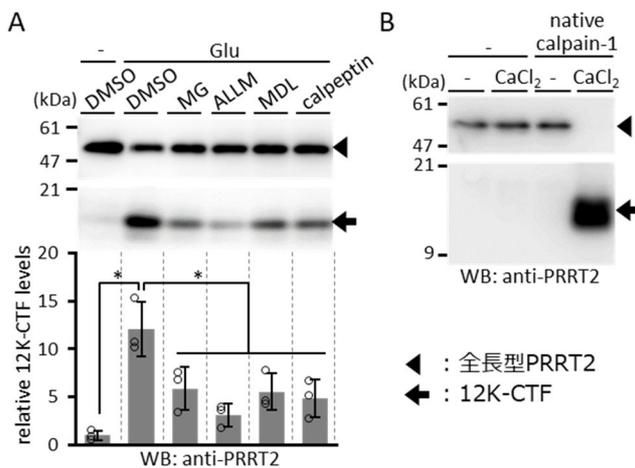


図 6. カルパインによる *Prprt2* の切断

A. 大脳皮質初代培養神経細胞をカルパイン阻害剤 (20 μ M MG-132, 20 μ M ALLM, 20 μ M MDL28170, 30 μ M calpeptin) とともに 1 mM グルタミン酸で 2.5 時間処理し、その細胞抽出液を抗 PRRT2 抗体で WB 解析した。* $P < 0.05$ (n=3) B. マウス大脳皮質膜画分を精製カルパインと 4 mM $CaCl_2$ で 24 時間処理し、抗 PRRT2 抗体で WB 解析した。

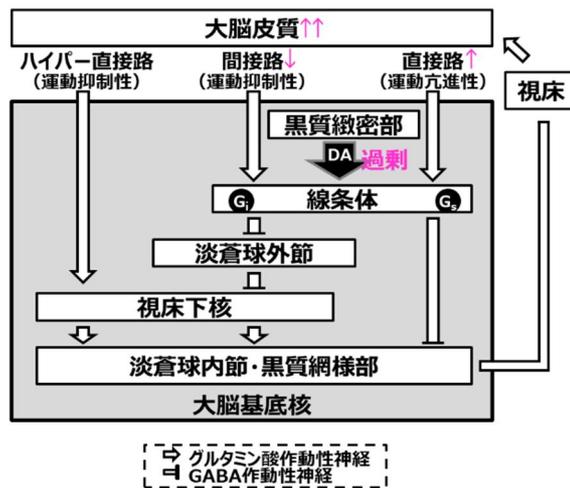


図 7. PRRT2 変異が大脳基底核-大脳皮質ループに及ぼす影響と PKD の発症機序の仮説

PRRT2 変異による影響をマジンダ色で示した。*PRRT2* 変異により線条体で過剰に放出されたドパミンは直接路の亢進と間接路の抑制により大脳皮質の興奮性を高め、不随意運動の原因になると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hatta Daisuke, Shirodani Keiro, Hori Yuma, Kurotaki Naohiro, Iwata Nobuhisa	4. 巻 34
2. 論文標題 Activity dependent cleavage of dyskinesia related proline rich transmembrane protein 2 (PRRT2) by calpain in mouse primary cortical neurons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 180 ~ 191
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.201902148R	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11件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 永田健太郎、八田大典、黒滝直弘、城谷圭朗、岩田修永
2. 発表標題 てんかん及びジスキネジア関連因子PRRT2 の細胞内ドパミン取り込みに対する機能解析
3. 学会等名 2019年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八田大典、堀 祐真、黒滝直弘、城谷圭朗、岩田修永
2. 発表標題 てんかん及びジスキネジア関連因子PRRT2のカルパインによる神経活動依存的な切断
3. 学会等名 2019年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八田大典、永井大己、永田健太郎、地内友香、堀 祐真、渡辺かおり、木下 晃、吉浦孝一郎、黒滝直弘、城谷圭朗、岩田修永
2. 発表標題 ジスキネジア関連分子PRRT2のシナプス調節における役割
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八田大典、堀祐真、黒滝直弘、城谷圭朗、岩田修永
2. 発表標題 痙攣性疾患関連分子PRRT2の神経活動依存的なカルパインによる切断
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永田健太郎、八田大典、黒滝直弘、城谷圭朗、岩田修永
2. 発表標題 細胞内ドパミン取込みにおけるジスキネジア関連因子PRRT2の機能解析
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagata K, Hatta D, Kurotaki N, Shirovani K, Iwata N
2. 発表標題 Regulation of dopamine transporter activity by a dyskinesia-related molecule PRRT2
3. 学会等名 The 10th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hatta D, Shirovani K, Nagata K, Hori Y, Kurotaki N, Iwata N
2. 発表標題 Activity-dependent cleavage of dyskinesia-related proline-rich transmembrane protein 2 (PRRT2) by calpain in mouse primary cortical neurons
3. 学会等名 The 10th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八田大典、永井大己、堀 祐真、渡辺かおり、地内友香、木下 晃、黒滝直弘、小澤寛樹、吉浦孝一郎、城谷圭朗、岩田修永
2. 発表標題 てんかん及びジスキネジア関連因子PRRT2の脳基底核における機能
3. 学会等名 平成30年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八田大典、永井大己、堀 祐真、地内友香、渡辺かおり、木下 晃、黒滝直弘、小澤寛樹、吉浦孝一郎、城谷圭朗、岩田修永
2. 発表標題 ジスキネジア及びてんかん関連分子PRRT2の脳基底核における役割
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八田大典、永井大己、堀祐真、地内友香、渡辺かおり、木下晃、黒滝直弘、小澤寛樹、吉浦孝一郎、城谷圭朗、岩田修永
2. 発表標題 てんかん及び不随意運動の原因遺伝子PRRT2の脳基底核における役割
3. 学会等名 第17回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永井大己、八田大典、堀 祐真、地内友香、渡辺かおり、木下 晃、黒滝直弘、小澤寛樹、吉浦孝一郎、城谷圭朗、岩田修永
2. 発表標題 てんかん発作及び不随意運動に関連するPRRT2とプレシナプス小胞タンパク質SYNGR3の共局在性の解析
3. 学会等名 第35回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科ゲノム創薬学研究室 研究概要
<http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/biotech/research.html>

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	淵上 由貴 (FUCHIGAMI Yuki) (60736403)		
研究協力者	八田 大典 (HATTA Daisuke)		
研究協力者	永井 大己 (NAGAI Daiki)		

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
---------	---------