

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 Rijwan Uddin Ahammad

論 文 題 目

KANPHOS: A Database of Kinase-Associated Neural Protein

Phosphorylation in the Brain

(KANPHOS : 脳神経系タンパク質リン酸化シグナルデータベース)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

久場 博司

名古屋大学教授

委員

木山 博司

名古屋大学教授

委員

山中 章弘

名古屋大学教授

指導教授

山田 清文

論文審査の結果の要旨

タンパク質のリン酸化は、細胞内シグナル伝達の制御における最も重要な翻訳後修飾であり、脳神経系では、リン酸化を介するシグナル伝達が脳の発達、機能、病態に関与している。本研究では、脳神経系のタンパク質リン酸化データベースである KANPHOS (kinase-associated neural protein phosphorylation)を開発した。KANPHOS には、特定のプロテインキナーゼに対するリン酸化基質を *in vitro* で網羅的に同定する kinase-interacting substrate screening (KISS) 法と *in vivo* で同定する kinase-oriented substrate screening (KIOSS) 法、Protoarray 法から得られたリン酸化情報と文献上既知のリン酸化シグナル情報を登録している。また、KIOSS 法によるアデノシン A2A 受容体シグナル及びその下流の MAPK のリン酸化プロテオミクス解析と KANPHOS を用いたパスウェイ解析の実例を示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1: KANPHOS データベースでは、タンパク質リン酸化の情報を閲覧するだけでなく、種々の神経伝達物質によりリン酸化が亢進するタンパク質を網羅的に探索できる。さらに、それらタンパク質・シグナルネットワークが関与する生理機能や関連疾患の情報を web ツールや関連データベースから容易に引き出せる。遺伝子変異やノックアウトマウスの情報へも容易にアクセスできる。KANPHOS が提供するタンパク質のリン酸化シグナル情報は、脳の生理機能や精神神経疾患の病因・病態の理解と治療法の開発などをサポートする非常に有用なツールになる。

2: KANPHOS のパスウェイ解析機能を利用して、アルツハイマー病のパスウェイを検索すると、CDK5 と GSK3 β がアルツハイマー病に関わる重要なキナーゼであることが明らかになる。KANPHOS には CDK5 と GSK3 β によってリン酸化されるタンパク質が多数登録されており、その中でも CRMP2 はアルツハイマー病患者の脳でリン酸化が亢進していることが報告されている。したがって、KANPHOS のパスウェイ解析機能を利用することで疾患に関与するキナーゼとその基質を探索することができ、新規創薬ターゲットの探索に有用である。

3: 線条体・側坐核にはドーパミン D1 受容体を発現する中型有棘神経細胞 (D1R-MSN) と、D2 受容体を発現する中型有棘神経細胞 (D2R-MSN) が存在し、それぞれ報酬行動と忌避行動に関与することが知られている。D2R-MSN においては、ドーパミンが D2R/Gi を介して PKA を阻害する経路と、アデノシンが A2A 受容体/Gs を介し PKA を活性化させる経路が拮抗している。ドーパミン濃度が低下すると、基底濃度のアデノシンにより D2R-MSN における PKA が活性化し、D2R-MSN の興奮性が高まる。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	Rijwan Uddin Ahammad
試験担当者	主査 久場 博司		副査 ₁ 木山 博司	
	副査 ₂ 山中 章弘		指導教授 山田 清文	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. KANPHOSデータベースの優位性や独自性について2. KANPHOSパスウェイ検索の創薬ツールとしての有用性について3. D2R-MSNにおけるアデノシンシグナルの役割について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経情報薬理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				