

細胞内のタンパク質はその局在が正確に制御されており、その局在の攪乱はタンパク質の機能攪乱を誘起し、結果的には様々な細胞病態発現の原因となる。つまり、タンパク質局在の攪乱の原因因子を明らかにすることによって、病態発現の鍵タンパク質とその発現機序が解明できる可能性がある。本論文では、カチオン非依存性マンノース 6 リン酸受容体（以下、M6PR）の細胞内局在の攪乱の原因となるキナーゼの一つ（グリコーゲン合成酵素キナーゼ：GSK3 β ）とその基質タンパク質（CLASP2）が、アルツハイマー病の代表的な細胞病態であるアミロイド β タンパク質（A β ）の分泌亢進を誘起する鍵タンパク質であることを同定し、その作用機序モデルを提唱したものである。本論文では、先ず、セルアレイチップ自動作成装置とチップ自動可視化システムを開発し、M6PRの局在情報（光学顕微鏡イメージ）をもとにそれを攪乱するキナーゼ阻害剤（ \sim 30種）とヒトキナーゼ siRNA ライブラリー（270種類）の網羅的スクリーニングを実行した。このシステムティックなキナーゼ同定法を駆使し、最終的にはM6PRの細胞内局在を攪乱する5種類のキナーゼを同定した。そのうちの2種類（GSK3 β とPRKACG）のキナーゼのRNAi処理細胞においてA β の産生亢進が見られること発見した。さらに、アルツハイマー病において注目されるキナーゼGSK3 β の基質タンパク質候補としてCLASP2を既存のデータベースを駆使して抽出することに成功した。CLASP2のノックダウン細胞においてもA β の産生亢進があることを実験的に確認し、同時にGSK3 β の活性低下が微小管結合タンパク質であるCLASP2のリン酸化状態を変化させること、それがゴルジ体近傍の微小管ネットワークのダイナミクスを攪乱しエンドソームからゴルジ体への逆行小胞輸送経路を攪乱すること、などを明らかにした。これらの結果から、GSK3 β の活性低下によるA β 産生亢進の作用機序として、A β 産生を担う酵素BACE1とその基質であるアミロイド前駆体タンパク質（APP）の輸送の攪乱がエンドソーム内に両者を過剰に共局在化させることによるという新たなモデルを提唱できた。本論文の結果は、タンパク質の局在とその機能発現との関係を網羅的に解析する「ローカリゾミクス」という新しい研究領域のさきがけであり、かつ、その領域研究推進に広く活用できる全く新規のタンパク質ネットワーク解析法の構築とその応用例を示した最初の研究である。したがって、本審査委員会は博士（学術）の学位を授与するにふさわしいものと認定する。