

審査の結果の要旨

氏名 張 千恵

本研究は睡眠覚醒制御に重要な役割を担うCaMKII β 上のリン酸化残基があると仮定し、その残基を同定するために、CaMKII β 上の全てのリン酸化されうる残基について擬似リン酸化変異体を作製し、それをマウスの脳に発現させて睡眠覚醒表現型を測定する網羅的な*in vivo*スクリーニングを行ったものである。それにより下記の結果を得ている。

1. CaMKII β 上のセリン/スレオニン残基をそれぞれアスパラギン酸に置換した一残基置換の擬似リン酸化変異体を脳に発現させたマウスの睡眠解析を行った。その結果、睡眠時間を増加させる複数の新規変異体を同定した。
2. 共同研究により、最も睡眠促進効果が高かった変異体に、他のCaMKII β 上のセリン/スレオニン残基をそれぞれアスパラギン酸に置換した二残基置換の擬似リン酸化変異体を発現させたマウスの睡眠解析を行った。その結果、睡眠促進効果を抑制する複数の新規変異体を同定した。
3. 共同研究により、睡眠促進効果が最も強かった変異体を導入したマウスと、睡眠欲求が増加していることが期待される断眠マウスについて、質量分析によって脳内におけるリン酸化プロテオミクス解析を行った。その結果、睡眠促進効果のある変異体を導入したマウス脳内および断眠マウス脳内で、タンパク質のリン酸化亢進が観察された。このことから、CaMKII β 変異体の睡眠促進効果は睡眠欲求の増加と共通した機構に関与していることが示唆された。

以上、本研究はCaMKII β の疑似リン酸化変異体を用いた*in vivo*解析により、睡眠促進効果を持つ残基およびその睡眠促進効果を抑制する残基を同定した。本研究において睡眠覚醒制御に重要なCaMKII β の残基が同定されたことにより、CaMKII β のリン酸化状態による睡眠の恒常性維持機構の解明につながることが期待される。よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。