

ID No.	249
研究課題名	Ca ²⁺ /カルモデュリン依存性プロテインキナーゼを標的とした破骨細胞分化制御法の確立
研究代表者	西川 喜代孝 (同志社大学・教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	井上 純一郎 (東京大学医科学研究所・教授)
研究報告書	
<p>本研究では、新規骨粗鬆症治療薬の確立を目指し、破骨細胞の分化・維持に必要な働きをしている Ca²⁺/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ (CaMK) IV を標的として特異的阻害薬を開発することを目的とする。阻害薬の同定にあたっては、独自の手法である多価型ペプチドライブラリー法 (特許第 4744443 号 2011/5/20、PCT/JP2005/012286) に加え、3D ペプチド工学技術という新たな技術を開発する。</p> <p>1) 3D ペプチド工学技術を用いた CaMK IV 高親和性結合モチーフの同定</p> <p>本研究では、本来1次元の配列情報しか持たないペプチドに、3次元の空間情報を付与し、結合親和性を顕著に向上させる技術、3Dペプチド工学技術を新規に開発する。これまでにセルロースシート上に4価のペプチドライブラリーを合成する技術、ならびにスライドガラス上に1価のペプチドライブラリーをスポット状に合成する技術を確立した。合成する3Dペプチドの配列は、多価型ペプチドライブラリー法で得られたモチーフ情報、ならびにすでに取得しているCaMK IIの結合モチーフ (特願2011-017295) をベースとする。これらのシートならびにスライドガラスを用いて、CaMK IVの触媒部位に対する結合親和性を指標にスクリーニングを行い、CaMK IVに対する阻害候補モチーフを取得しつつある。</p> <p>2) CaMK IV 阻害薬の破骨細胞分化に及ぼす効果</p> <p>すでに取得している CaMK II 阻害ペプチド、ならびに1) の検討により得られると期待される CaMK IV 阻害ペプチドの破骨細胞分化に及ぼす効果を、細胞レベル、ならびに個体レベルで評価する。本年度は、マウスの骨髄細胞を用いて、RANKL 刺激により破骨細胞を分化誘導する系の確立を試みた。破骨細胞分化の評価にはアルカリフォスファターゼを特異的に検出する TRAP 染色法を用いた。井上教授の指導の下で、安定して破骨細胞を分化誘導する系を確立することができた。現在、この分化誘導系を用い、候補ペプチドの分化誘導阻害能を指標にスクリーニングを推進している。</p>	