

ID No.	2005
研究課題名	サブタイプ特異的 Ca <sup>2+</sup> /カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ阻害薬の開発と骨粗鬆症治療への応用
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)
<p>研究報告</p> <p>Ca<sup>2+</sup>/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ (CaMK) は、3種のファミリー (CaMK I, CaMK II, CaMK IV) から構成され、さらに各ファミリーには複数のサブタイプが存在し、各々が生体内で異なった役割を果たしている。このうち CaMK IV は破骨細胞への分化・維持に必須であることが示されており、CaMK IV を特異的に制御する分子は骨疾患に対する優れた治療薬となりうる。今年度は、高い結合親和性を発揮できるペプチドを、最大 768 種スライドグラスにそれぞれスポット合成する新規技術 (特許第 5718574 号 2015/3/27) を用い、CaMK IV に対してより高い特異性ならびに阻害活性を示すモチーフを 5 種取得した。これらのペプチドは、これまでに同定している CaMK II 特異的阻害ペプチド、M1-M6 のうち最も CaMKIV に対してキナーゼ活性阻害効果の強かった M1 よりも CaMKIV に対し強い阻害能を示すこと、一方で CaMKII に対してはこれら 5 種のペプチドは、CaMKII に対して高い阻害能を示す M6 よりも全て阻害能が減弱していること、すなわち極めて高い CaMKIV 特異的阻害能を有していることが示された。これは CaMK アイソザイムを峻別する初めての阻害ペプチドである。現在、マウスの骨髄細胞から RANKL 刺激により破骨細胞を分化誘導する系を用いて、取得した CaMK IV 特異的候補ペプチドの分化誘導阻害能を検討中である。</p>	