

ID No.	2005
研究課題名	サブタイプ特異的 Ca^{2+} /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）
研究報告 Ca^{2+}/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。しかしながら、現在にいたるまでそのような分子の開発例はない。我々はこれまでに、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）を用いて、CaMK IIαを標的とし、その触媒部位に対する阻害モチーフを6種同定している（特許第5754008号2015/6/5）。これまでに、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複数個取得した。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確立し、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したところ、このうちの1つのペプチド（M43）が顕著な阻害能を示すことを明らかにした。その阻害効果は、CaMK II阻害ペプチドの中で最も強い破骨細胞分化誘導阻害能を示した、M3ペプチドよりも強いことから、CaMKIVを標的とした新規破骨細胞分化阻害薬として期待できる。現在細胞内でのM43の作用を、各CaMKサブタイプに対する効果、並びに各種シグナル分子の活性化に対する効果、等について解析している。	