

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)
研究報告書	
<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。本研究では、すでに取得しているCaMK II<math>\alpha</math>の触媒部位に対する阻害モチーフを6種のモチーフをベースとして、多価型ペプチドシートスクリーニング技術を用い、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。さらにその作用機構を解析したところ、M43はRANKL刺激48時間後に添加した場合にも高い分化阻害活性を示すこと、すなわち破骨細胞分化の後半に作用していることを見出した。以上のことから、M43はCaMKIVを標的とした、これまでにない破骨細胞分化阻害薬として期待できる。</p>	