

## Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;概要&gt;

所 属	名古屋大学医学部附属病院 循環器内科
氏 名	竹藤 幹人
研究テーマ	心疾患発症に関わるキナーゼの網羅的解析

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

## (背景)

細胞内の分子間結合は主要な細胞内シグナル伝達であり、共有結合による分子間結合に加え、非共有結合による分子間相互作用は様々な生理機能を調節している。プロテインキナーゼによるタンパク質のリン酸化は非共有結合性のシグナル伝達の代表例であり、約500種あるプロテインキナーゼはタンパク質をリン酸化し、タンパク質の構造・性質を大きく変化させ、タンパク質もしくはシグナル伝達経路全体を活性化もしくは不活性化させている。過剰なリン酸化は悪性腫瘍発症に大きく関与していることが数多く報告されてきたが、心疾患におけるプロテインキナーゼの役割は不明な点が多い。

## (目的)

心臓に発現するプロテインキナーゼを同定し、プロテインキナーゼによるスイッチ機構が心臓のどのような生理機能・疾患発症に関与しているかを明らかにすることである。

## (研究手法)

## ①プロテインキナーゼの網羅的解析

心臓・脳・骨格筋などヒト臓器・組織(20種)におけるプロテインキナーゼ(500種)の発現量を網羅的に解析した。解析の結果、約30種のプロテインキナーゼが心筋細胞に高発現し、その中で心臓特異的に発現するプロテインキナーゼを見出した。

## ②遺伝子欠損マウスの作製

プロテインキナーゼの網羅的解析によって同定した心臓特異的プロテインキナーゼの心臓特異的遺伝子欠損マウスを作製した。心臓発生期の心臓奇形について評価を行っている。また、心不全および心筋梗塞モデルを用いて、疾患発症におけるプロテインキナーゼの役割について解析を進めていく。

## ③プロテインキナーゼの基質同定

プロテインキナーゼは標的分子をリン酸化することにより細胞内シグナルを活性化もしくは不活性化している。心臓特異的プロテインキナーゼの基質およびリン酸化部位について生化学的手法を用いて同定を行っている。胎生期や病気発症時に、リン酸化の程度が増強もしくは減少しているかについて検討を行い、プロテインキナーゼが制御する細胞内シグナルを明らかにしていく。

## (まとめ)

心臓のプロテインキナーゼの役割は、不明な所も多く、本研究では、心臓特異的に発現するプロテインキナーゼを同定した。その生理機能については現在、研究を進めている。

キナーゼは新規治療薬の標的分子としても、近年、注目されている。本研究は、心筋梗塞や心不全の病態の解明とともに、新規治療薬の開発に発展することが期待できる。



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1		
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		