

平成 20 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名: アスピオファーマ株式会社

研究リーダー所属機関名 : 東京医科歯科大学

課題名: サイクリン D1 核移行制御ペプチドによる心筋再生法の開発

1. 顕在化ステージの目的

我々は、心筋の細胞周期停止は、サイクリン D1 の核内移行障害と細胞周期阻害因子 p27 の早期蓄積が主要な原因であることを明らかにし、サイクリン D1 と E3 リガーゼ Skp2 の核内遺伝子導入によってこれらのハードルをクリアにすると、心筋の再生が誘導されラット心筋梗塞後の新機能を庇護、改善できることを報告した。しかしながらサイクリン D1 の核内移行阻害機構は不明である。今回、我々は、サイクリン D1 の核内移行を阻害する責任アミノ酸領域を同定し、その競合ペプチドがサイクリン D1 の核内移行を促進することを見出した。本研究では競合ペプチドの作用機構の解明とそれをういた心筋再生法の開発のシーズ研究を行った。

2. 成果の概要 研究実施者の完了報告書より抜粋

大学の研究成果

サイクリン D1 は細胞周期制御を担う核内因子である。これまで我々は、心筋細胞ではサイクリン D1 の核内局在が顕著に阻害されており、人為的にサイクリン D1 を核内移行させることにより心筋細胞に増殖能を付与できることを示してきた。今回、このサイクリン D1 の核内移行機序を解析する一環として、心筋細胞内でサイクリン D1 に特異的に結合する因子の探索を行い、5 種の候補分子の同定に成功した。また、サイクリン D1 の C 末に存在する特異領域が核移行に関与するものと考え、細胞内移行性を付与した当該領域ペプチドを作製し、心筋細胞内に導入・発現させたところ、サイクリン D1 の核内移行が促進され、安定化することを見出した。

企業の研究成果

サイクリン D1 は細胞周期制御を担う核内因子である。これまで我々は、心筋細胞ではサイクリン D1 の核内局在が顕著に阻害されており、人為的にサイクリン D1 を核内移行させることにより心筋細胞に増殖能を付与できることを示してきた。今回、我々はサイクリン D1 の C 末に存在する特異領域に着目し、当該領域が核移行に関与する可能性の検証を行った。すなわち、当該領域欠損型発現ベクターを作製し、心筋細胞内に導入・発現させたところ、欠損型発現細胞ではサイクリン D1 の核内移行が著明に亢進した。以上の結果は、当該特異領域の有無が心筋細胞におけるサイクリン D1 の核内以降に関与することを示すものである。

3. 総合所見

当初の目標に対して一定の成果が得られた。サイクリン D1 による心筋再生の分子メカニズムを明らかにし、5 種類結合阻害分子候補を同定し、細胞レベルで機能を実証したが、結合性の確認や機能解析は未達となった。