

発明の名称: ホスホランバン標的修飾RNAアプタマー

利用・用途・応用分野

治療困難な重症の心不全患者に有効な心不全治療薬、及び心不全予防薬

目的・課題

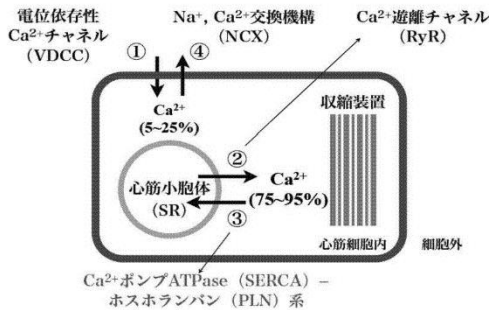
ホスホランバンに特異的に結合してホスホランバン機能を阻害するホスホランバン標的修飾RNAアプタマーや該修飾RNAアプタマーを含有する心不全治療薬や予防薬等を提供する。

解決ポイント

ホスホランバンに結合する修飾RNAアプタマーを同定し、ホスホランバン機能を阻害することを確認した。このホスホランバン標的修飾RNAアプタマーは、従来技術のホスホランバン標的DNAアプタマーよりも安定性に優れ、さらに効果的にホスホランバンを阻害してSERCA(心筋小胞体へのCa²⁺取り込みを担うポンプATPase)を活性化することを見いだした。

I. ホスホランバン (PLN) とは

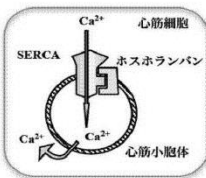
A. 心筋細胞内のCa²⁺シグナリング



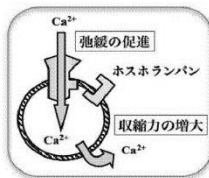
•心筋小胞体からのCa²⁺の出入りが収縮・弛緩の主要制御因子

B. SERCA-PLN系

A. 心筋細胞内のCa²⁺制御



B. ホスホランバンの抑制解除



- PLNは、SERCAの抑制因子 (SRへのCa²⁺取り込みを抑制)
- この抑制作用は、両蛋白質の直接の結合による
- 生理的には、PKAによるPLNリン酸化により抑制解除

Inui M. et al., *J. Biol. Chem.* 260:3708-15, 1985
Inui M. et al., *J. Biol. Chem.* 261:1794-800, 1986
James F., Inui M., et al. *Nature* 342:90-92, 1989
Sasaki T., Inui M., et al. *J. Biol. Chem.* 267:1674-9, 1992

研究概要・アピールポイント

従来の強心薬等が細胞外から細胞内へのCa²⁺流入を増加させるのとは異なり、本ホスホランバン阻害剤はSERCAによる心筋小胞体へのCa²⁺輸送を促進することから、細胞質Ca²⁺濃度が十分に低下して、十分な弛緩が得られるだけでなく、心筋小胞体からのCa²⁺放出をも増加させることにより最終的に心筋収縮力が増強される。また、心臓特異的に作用し、心拍数を変化させず、抗原性も低く、従来の強心薬のような副作用がないことから、優れた心疾患治療薬となるうえ、心不全予防薬としても使用することができる。

◆ お問合せ先 ◆

有限会社山口ティールオー TEL: 0836-22-9768 E-mail:tlojim@yamaguchi-u.ac.jp