

# Protein kinase C (PK-C)結合活性の向上を目指した diacylglycerol (DAG)の環化誘導体の合成の分子生物学的アプローチ

## 1. ケージド DAG-ラクトンによるプロテインキナーゼ C の活性化制御

野村 渉<sup>1</sup>、芹澤 雄樹<sup>1,2</sup>、大橋 南美<sup>1,2</sup>、Nancy E. Lewin<sup>3</sup>、堤 浩<sup>1</sup>、吉田 清嗣<sup>4</sup>、Peter M. Blumberg<sup>3</sup>、古田 寿昭<sup>5</sup>、玉村 啓和<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, <sup>2</sup>東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科, <sup>3</sup>Laboratory of Cancer Biology and Genetics, NCI, National Institute for Health, <sup>4</sup>東京医科歯科大学 難治疾患研究所, <sup>5</sup>東邦大学 理学部

日本薬学会第 129 年会. 京都, 2009 年 3 月 26-28 日.

プロテインキナーゼ C (PKC) はジアシルグリセロール (DAG) をセカンドメッセンジャーとするセリン・スレオニン特異的リン酸化酵素であり、がんやアルツハイマー病の治療薬創製の標的酵素として注目されている。演者らは PKC の活性化を光照射によって時間・空間的に制御することが可能なケージド化合物の開発を試みた。DAG を環化することによって結合活性を上昇させた DAG-ラクトンの重要なファーマコフォアである OH 基を光分解性保護基である 6-Bromo-7-methoxycoumarin (Bmc) 基により保護したケージド DAG-ラクトンを合成した。ケージド DAG-ラクトンは緩衝液中で紫外光照射により Bmc 基が脱保護され、DAG-ラクトンが出現することを HPLC 分析により確認した。また、その結果から分解反応の量子収率等を算出した。リン酸化アッセイによって、ケージド化した DAG-ラクトンでは PKC $\delta$  は活性化されず、光照射後の脱保護体では活性化されることが明らかになった。さらに、ケージド DAG-ラクトンでは CHO-K1 細胞に発現した GFP 融合 PKC $\delta$  の細胞内局在変化を誘起せず、PKC $\delta$  活性化は起こらないことが確認された。以上のことより、PKC $\delta$  のリン酸化活性反応、および細胞内局在変化はケージド化 DAG-ラクトンへの光照射による脱保護、それに伴う結合活性の回復を用いることで制御可能であることが示された。

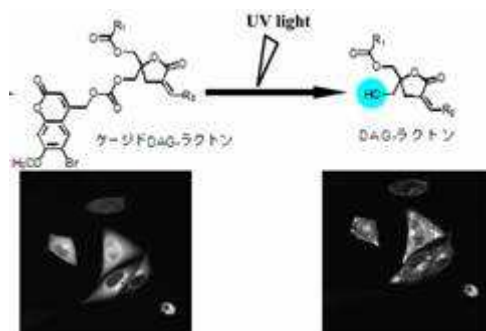


図. ケージド化した DAG-ラクトンの光照射による脱保護反応と PKC $\delta$  の局在変化の誘起