

タンパク質と相互作用する低分子化合物の設計と合成

—プロテインキナーゼCの活性を制御する分子の開発をめざして—

理化学研究所 袖岡 幹子

プロテインキナーゼC (PKC) は、タンパク質リン酸化酵素の一種であり、細胞増殖、分化、細胞死などさまざまな重要な細胞内情報伝達に関与し、癌など多くの疾病との関連も示唆されている。その活性調節には、ホスファチジルセリンなどを含む脂質膜、カルシウム、ジアシルグリセロール (DAG) など多くの調節因子が関与している。PKC α の場合は、触媒ドメイン (Cat) と調節ドメイン (C1A, C1B, C2) から構成され、通常はN末端に存在する偽基質配列 (PD) が触媒活性中心にふたをした不活性な状態で細胞質中に存在している。増殖シグナルなどによる細胞内カルシウムの上昇と DAG の生成がおこると、カルシウムを介して C2 ドメインとホスファチジルセリンを含む細胞膜が相互作用し、さらに DAG が C1 ドメインに結合することによって、PKC がコンホメーション変化をおこし、活性化すると考えられている (Fig. 1)。

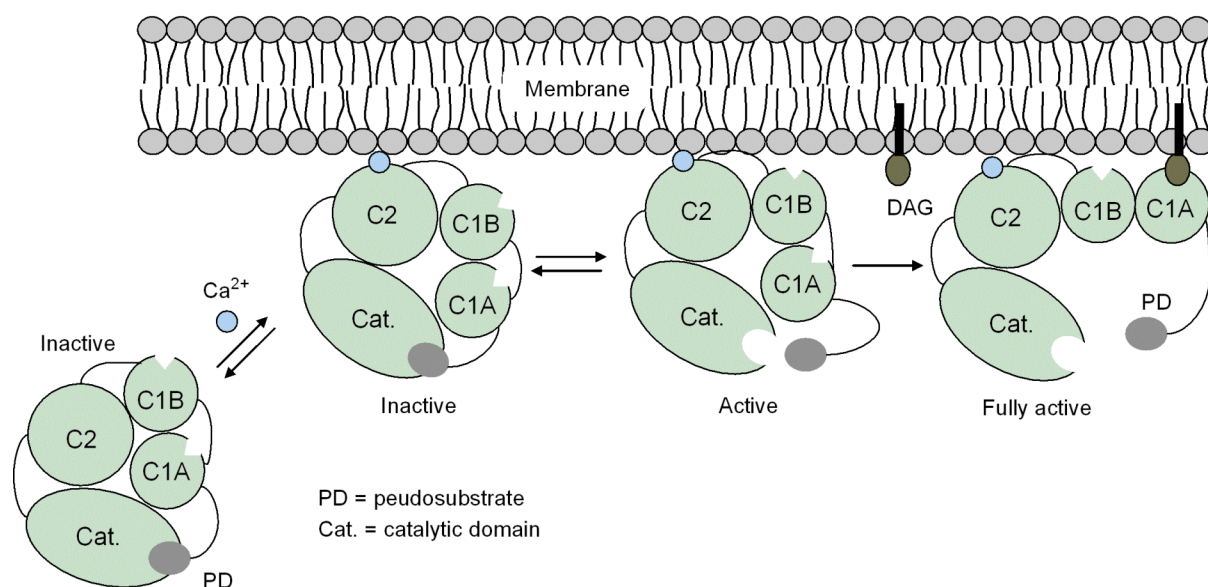


Figure 1. PKC α 活性化の分子メカニズム

我々は、この PKC の高次構造変化や膜移行に着目し、PKC を選択的に活性化あるいは阻害する分子を創製すること、さらにそれらの分子を用いて、脂質膜を含むダイナミックで複雑な PKC 活性化の分子メカニズムを解明することを目的として研究を行っている¹⁾⁻⁴⁾。生理的なりガンドである DAG はその構造がフレキシブルで、PKC との相互作用を予測するのが難しいという難点がある。一方、DAG 以外の PKC 活性化リガンドとして、さらに強力な天然物ホルボールエステルが知られており、PKC δ C1B ドメインとの複合体の結晶構造も報告されている。しかし、ホルボールエステルは構造が非常に複雑であり、その合成は極めて困難である。そこで我々は、ある程度リジッドな基本骨格をもち、かつ様々な構造修飾が可能な新しい PKC リガンドを開発することとした。基本骨格としてイソベンゾフラノンを選び、PKC δ C1B-ホルボール複合体で観察される重要な水素結合を考慮して水酸基とアシル基を配置し、ホルボールエステルの 12 位の疎水性側鎖と同じ向きに疎水性側鎖が向くように考え、1 を設計した (Fig. 2)。まず、さまざまな誘導体の合成も可能な合成法を考案し 1 の合成を行った。PKC

α に対する結合能ならびに活性化能を評価したところ、1 は期待通り強い PKC 結合能と活性化能を示した。

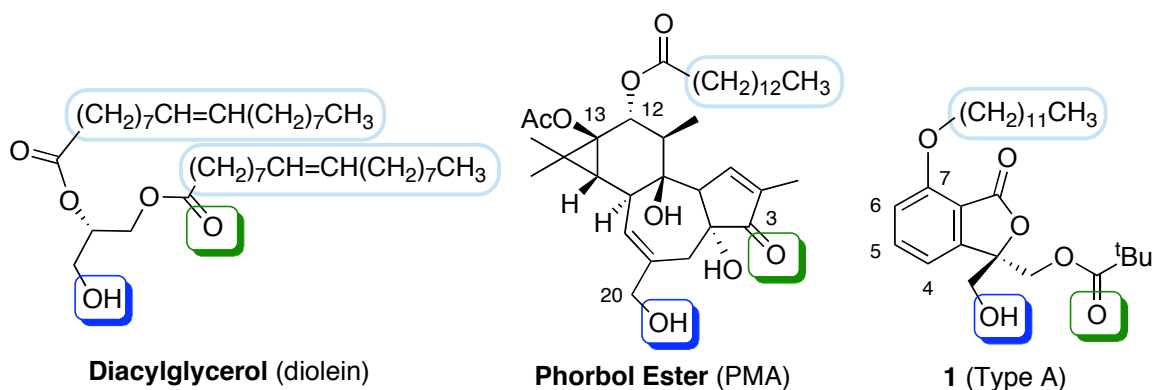


Figure 2. ジアシルグリセロールとホルボールエステルおよびイソベンゾフランオン 1 の構造

リガンドの疎水性側鎖と脂質膜との相互作用は、PKC の膜移行の鍵となるだけでなく、さらに脂質膜上での活性コンホマーの安定化にも重要な働きをしていると考えられる。そこで我々は、異なる位置に疎水性側鎖をもつ誘導体 2 ~ 4 を合成し、PKC α への結合能ならびに活性化能を評価した (Fig. 3)。その結果、興味深いことに 4 (4 位に側鎖をもつ Type D 異性体) は PKC に結合するにも関わらず全く活性化能を示さないことがわかった。このことは、側鎖の向きがコンホメーションの変化に重要な働きをしていることを示唆している。さらに側鎖やエステル部分の構造をさまざまに変えた誘導体の合成も行い、PKC 結合能ならびに活性化能の評価も行った。

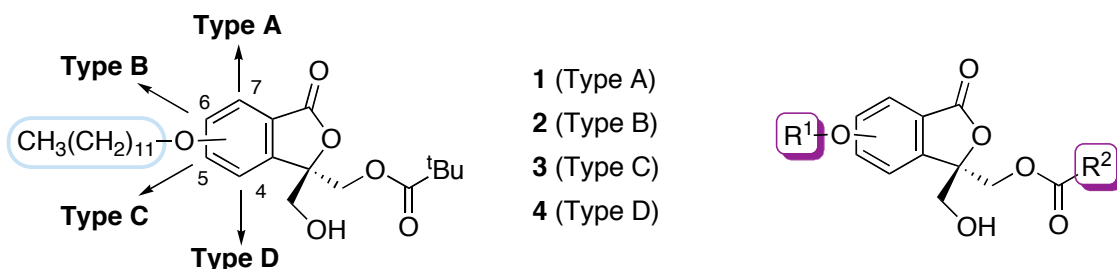


Figure 3. イソベンゾフランオン側鎖位置異性体とさまざまな置換基を有する誘導体

- 1) Sodeoka, M.; Arai, M. A.; Adachi, K.; Uotsu, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 457-458.
- 2) Baba, Y.; Ogoshi, Y.; Hirai, G.; Yanagisawa, T.; Nagamatsu, K.; Mayumi, S.; Hashimoto, Y.; Sodeoka, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2963-2967.
- 3) Baba, Y.; Mayumi, S.; Hirai, G.; Kawasaki, H.; Ogoshi, Y.; Yanagisawa, T.; Hashimoto, Y.; Sodeoka, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2969-2972.
- 4) 平井剛, 清水忠, 袖岡幹子, 有機合成化学協会誌, **2006**, *64*, 515-527.