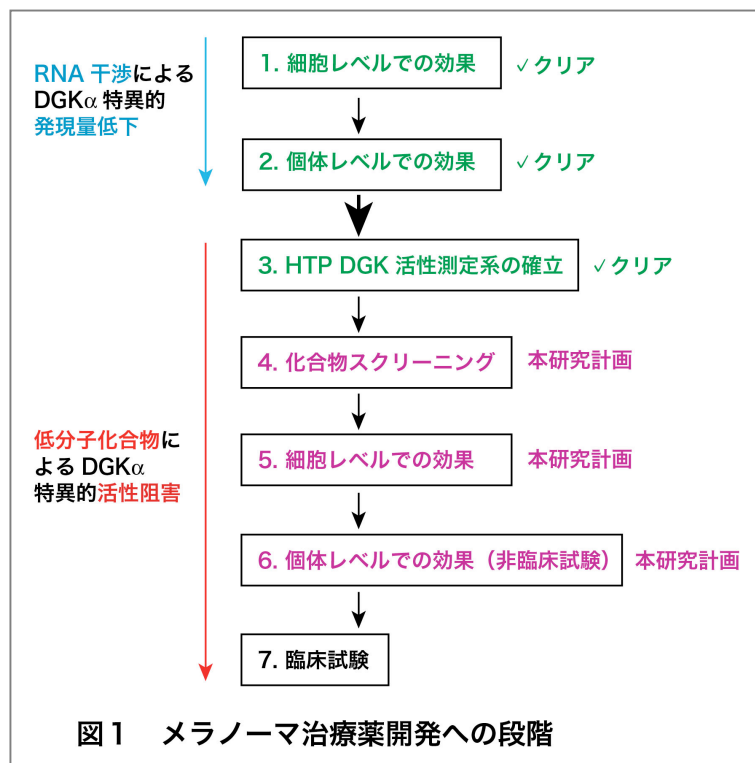


VBL研究プロジェクト紹介

テーマ	新開発ハイスループット diacylglycerol kinase 活性測定系を用いた多様な難治性疾患に対する新カテゴリー治療薬の開発
研究者	坂根 郁夫（理学研究科） 堺 弘道（理学研究科）

Diacylglycerol kinase (DGK) isozyme (10 種, α - κ) は, それぞれが様々な難治性の疾患 ((例) DGK α : メラノーマ (悪性黒色腫); DGK β : 躁鬱病; DGK γ : 癌浸潤; DGK δ : 2 型糖尿病; DGK ϵ : てんかん; DGK η : 悪性癌; DGK ι : 悪性癌; DGK θ : パーキンソン病, 等) の病態形成を決定的に制御していることが明らかになり, 既存のものとは一線を画した新規の創薬標的群として注目されつつある. 従って, 各 DGK isozyme に特異的な阻害剤又は賦活剤を開発すれば, それらが関与する難治性疾患を治療することが出来る可能性が高い. しかし, 従来のラジオアイソトープ及び薄層クロマトグラフィー (多段階抽出操作を含む) を用いる煩雑な測定法では効率的な化合物スクリーニング系が組めず, 開発は事実上不可能であった (図 1).



ごく最近我々は, マイク

ロプレート・ADP-発光検出系を用いた 1 ウェル 2 ステップのハイスループット (HTP) の DGK 活性測定系を初めて確立した (図 1). 本法は従来法と比較して少なくとも百倍以上の効率・迅速さを誇り, これまで不可能であった DGK 活性制御剤開発を可能にするものである.

そこで, 今回開発した HTP DGK 活性測定系を用いて, DGK α と DGK δ を対象を絞り以下の 2 つの薬剤の探索・開発を目的に本研究を計画した.

- I. DGK α の過剰発現が悪性度の高いメラノーマの病態形成に関与しているので, メラノーマの治療を目的に DGK α 特異的阻害剤の探索・開発を行う (図 1).
- II. DGK δ の発現量減少 (約半分) が 2 型糖尿病の病態形成過程に関与しているので, 2 型糖尿病の治療を目的に DGK δ 特異的賦活剤を探索する.

近い将来, 全ての DGK isozyme に関する薬剤, 試料やノウハウを総合的に持ち合わせたベンチャー起業を目指す.