

2015 年度 中央大学特定課題研究費 ー研究報告書ー

所属	理工学部	身分	教授
氏名	上村慎治		
NAME	Shinji KAMIMURA		

1. 研究課題

（和文）制がん剤発掘の効率化を目指した微小管構造動態研究

（英文）X-ray fiber diffraction analysis of the structural dynamics of microtubules: As an efficient tool for the survey of anti-cancer agents.

2. 研究期間

2年間

3. 研究の概要（背景・目的・研究計画・内容および成果 和文 600 字程度、英文 50word 程度）

（和文）

微小管は、あらゆる真核生物の細胞に共通して見られる重要な細胞骨格である。細胞内輸送、細胞の形態制御や移動、ベン毛・繊毛の構造にも深く関わっている。中でも、現在、医学応用的な面で重要視得されているのは、細胞分裂における分裂装置の重要な構成要素となっている点である。分裂装置の異常は細胞増殖の速度を大きく低下させるため、ヒトの細胞の分裂速度を薬剤でコントロールできるならば、がん治療の手段としてきわめて有力となる。Paclitaxel というイチイの樹からはじめ精製された微小管安定化剤が、現在、がん治療に広く使われているのは、このためである。本研究活動を通して、Paclitaxel が、投与後、30 秒以内に作用し、微小管の構造変化を引き起こす現象を、世界ではじめて観察することに成功した（2016 年論文発表）。

この研究をさらに進め、秒単位で構造変化を調べる方法として改良し、Laulimalide（京都薬科大の上西研より寄贈）の相互作用に関しての解析も行った。その結果、すでに論文発表した 30 以内に起こる構造変化は、秒単位で起こり、さらに微小管直径方向の変化、長軸方向への周期変化が異なる時間経過で生じることが確認できた。さらに、フランス・グルノーブル市のシンクロトロン施設（ESRF）、および、中性子線施設（ILL）での新規実験に着手する準備を整えることができ、中性子線での同様の構造解析ができる点が明らかになった。

（英文）

Microtubules are key components of the cytoskeleton in general eukaryotic cells. My approach is to address the question, how paclitaxel and laulimalide, the microtubule stabilizers, influence the structural stability and dynamics of tubulin molecules within native microtubules in physiological solutions. From a series of X-ray fiber diffraction experiments, it was revealed that tubulin dimers change their configuration within a second after binding to these chemicals, but clearly in different manners. In addition, a new trial at ILL (Grenoble) indicated neutron-beam fiber-diffraction experiments was also a powerful tool to investigate native microtubule structures.