

国際共同研究報告書（2022年度）

研究課題：

Study on the effects of anti-cancer drugs on the temperature dependent stability.

「抗がん剤が微小管温度特性に及ぼす効果に関する研究」

全研究機関：2022年4月1日(土)～2024年3月29日(金) (2年間予定)

相手機関：Structural and Chemical Biology Department. Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas（構造化学部門、マルガリータ・サラス研究センター、スペイン国立研究評議会）

相手側代表者：José Fernando Díaz Pereira, PhD 職名：部門長

国名：スペイン

所在地：

2022年度の派遣期間：2022年6月7日(火)～2022年6月14日(火) 泊8日

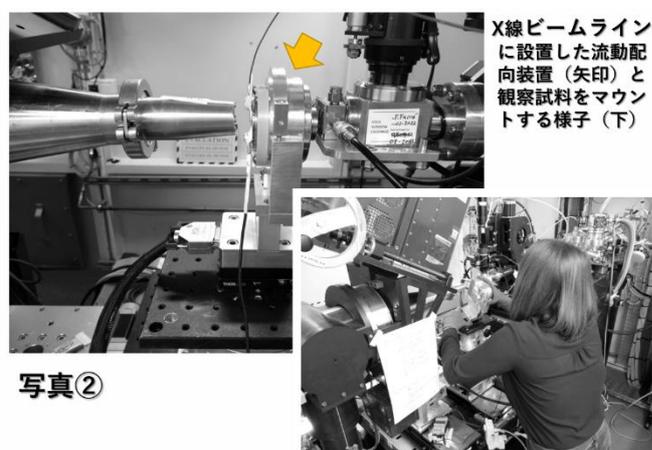
派遣者氏名：代表者(氏名)上村慎治(所属)理工学部(職名)教授(研究分担)X線繊維回折

共同研究の成果公開URアドレス：

計画の実施概要・成果：

バルセロナ市郊外のシンクロトロン施設 ALBA（写真①）の付近に滞在し、非結晶型のタンパク質構造を解析するために開発されたX線放射光設備（BL11-NCD、写真①）にて、流動配向装置（写真②）を用いて微小管構造の解析を行った。この装置は中央大学理工学部で開発して来たものであるが、この装置を使うことで0.1 mLの試料内に精密な速度勾配を持つ剪断流を作り出し、生体試料から取り出した繊維の向きを一方向へ効率よく揃えることができる。X線繊維回折実験には必須の手法である。

2022年6月の実験では、特に、抗がん剤を含む微小管安定化剤の効果、および、アルツハイマー病にも関連する可能性のあると考えられるタウタンパク質の存在が、抗がん剤の作用にどのような影響を与えるかを調べた（写真③）。実験材料となるウシ脳微小管、および、タウタンパク質は、マドリードのDiaz博士のグループ、および、その共同研究者が準備を調整したもので、材料を現地の施設に持ち込み、緩衝液内で繊維を重合させたものを用いた。



本研究費にて派遣された上村は、現地、ALBA に 2022. 6. 7 夜に到着し、翌日 2022. 6. 8 に流動配向装置の調整・補修と動作確認を行った後、2022. 6. 9, 10:00~6. 13, 10:00 の 5 日間（申請者は 2022. 6. 12, 20:00 まで実験参加、2022. 6. 13, 6:00 に現地出発）、合計 120 時間の間、3~4 名ずつのメンバーを交代させながら、さまざまな溶液条件下で微小管の X 線繊維回折の像を収集するための作業を続けることができた。1 回の X 線照射実験で、150 秒の回折像の記録を 6 回繰り返すが（合計 15 分）、試料を交換しながら、約 240 種類の条件下での観察（合計 60 時間）を実施した。ビームラインで提供される X 線照射時間の約 50% をデータ収集のみに充てることができた点で、大変効率の良い実験を実施できた。

観察の例を写真③の左上に示す。この様な回折パターンのシグナルを詳細に解析することで直径 24 nm の繊維構造である微小管で起こるわずかな径変化と内部のチューブリン分子の伸長の様子を 0.01 nm 以上の高精度で調べることができる。微小管内のチューブリン分子に薬剤が結合すると、ほとんどの場合、数%以内のわずかな微小管の構造変化を引き起こすことが、これまでわかっている。今回は、微小管に特異的に結合するタウタンパク質が共存することで、微小管に見られる構造変化が抑制されるという新しい事実が明らかとなった。本研究で用いた手法は、微小管構造に対する安定化剤（抗がん剤結合）の効果を分単位で判定できる点で、便利な解析方法であるが、健全な神経細胞内に多量に存在するタウタンパク質の有無によって、抗がん剤の薬理作用が変わることを強く示唆している。これが、今回の一連の研究でのもっとも顕著な成果である。回折信号の詳しい解析には数ヶ月の日数が必要であるが、研究論文発表を目指して、現在、解析を進めている。



問合せ先

上村慎治 (skam***bio.chuo-u. ac. jp) ***を@に変えて使用

〒112-8551 文京区春日 1-13-27

中大・理工・生命科学

Tel 03-3817-7105/7188, Fax 03-3817-7102