

【基盤研究(S)】

大区分H



研究課題名 多様な紡錘体形成マシナリーの統合的解析と次世代型分裂期阻害剤の創成

東京大学・大学院薬学系研究科・教授 **きたがわ だいじゅ**
北川 大樹

研究課題番号：19H05651 研究者番号：80605725

キーワード：細胞分裂、中心体、中心小体、分裂期紡錘体、分裂期阻害剤

【研究の背景・目的】

中心体は真核生物において進化上保存された細胞小器官であり、分裂期紡錘体の形成に重要であることから娘細胞への均等な染色体分配、ゲノム安定性維持に深く関与している。一方、ヒトがん細胞においては中心体を物理的に除去しても、中心体に依存しない紡錘体形成機構により細胞分裂が進行することが報告されている。最近、我々は異なるがん細胞種において、紡錘体形成における中心体の寄与度が大きく異なることを見出した。そこで本研究では、多種類のヒトがん細胞をモデルとした比較解析を行うことで、細胞種に特異的で多様な紡錘体形成マシナリーの同定を行う。さらに、それらを制御する分子基盤を統合的に解析し、中心体依存的・非依存的な分裂期紡錘体の形成機構を解明する。また、最新の細胞遺伝学、細胞生物学とケミカルバイオロジーを融合させることで、分裂期特異的かつ効果的な抗がん剤標的を浮き彫りにし、独創的な視点に立脚した基礎・創薬研究を行う。

【研究の方法】

上記に挙げた研究目的に対応して、以下研究方法に関して記す。

- 1) 超解像顕微鏡観察と *in vitro* 再構成系の融合による中心小体複製機構の解明
- 2) 多様なヒトがん細胞種における、細胞遺伝学的手法を用いた中心体を相補する紡錘体形成マシナリーの網羅的同定と機能解析
- 3) 分裂期紡錘体形成を特異的に阻害する低分子化合物の探索と細胞生物学的解析
- 4) 血液がん細胞における紡錘体形成メカニズムの解明

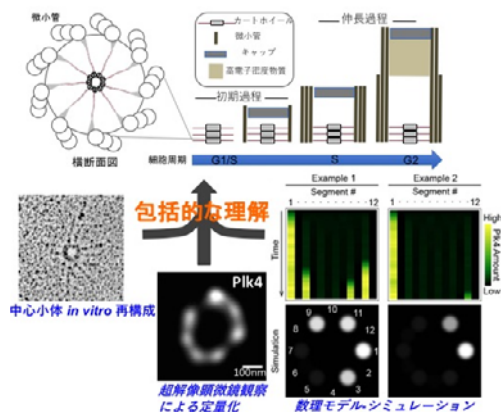


図1 中心小体複製機構の解明

【期待される成果と意義】

本研究では、超解像顕微鏡技術、シミュレーション、構造生物学的解析などを導入し、多様な手法を融合させることで、中心小体複製に介在する基本原理を明らかにする。また、実測データに基づいた数理モデルやシミュレーションを用いて精度の高い中心小体の複製モデルを確立する。さらに、本研究から得られる知見は、様々ながん細胞種の分裂様式を理解を深めるばかりでなく、新しい抗がん剤の開発に繋がることを期待される。紡錘体形成中心を標的にすることで、既に形成された微小管自体には作用しないが、分裂期に新たに生じる微小管重合を強く阻害する薬剤を創生することを目指す。

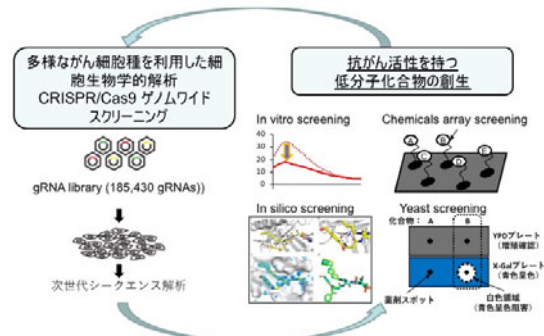


図2 細胞遺伝学とケミカルバイオロジーの融合

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Midori Ohta, Koki Watanabe, Tomoko Ashikawa, Yuka Nozaki, Satoko Yoshida, Akatsuki Kimura and Daiju Kitagawa (2018) Bimodal Binding of STIL to Plk4 Controls Proper Centriole Copy Number. *Cell Reports*, 23, 3160-3169, doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.030.
- Yuki Tsuchiya, Satoko Yoshida, Akshari Gupta, Koki Watanabe and Daiju Kitagawa (2016) Cep295 is a conserved scaffold protein required for generation of a bona fide mother centriole. *Nature Communications*, doi: 10.1038/ncomms12567.

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度
153,800千円

【ホームページ等】

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~seiri/index.html>