HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	An optochemical approach to elucidate the consequences of transient mitotic errors during zebrafish early development
Author(s)	松浦, 暉
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第17009号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17009
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100062
Type	doctoral thesis
File Information	Akira_Matsuura_summary.pdf, 全文の要約

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 の 要 約

博士の専攻分野の名称: 博士(生命科学) 氏 名 松浦 暉

学 位 論 文 題 名

An optochemical approach to elucidate the consequences of transient mitotic errors during zebrafish early development
(ゼブラフィッシュ初期発生における光応答性試薬を用いた
一過的な有糸分裂異常の影響の解明)

動物の胚発生では時期によって細胞分裂の頻度および正確性の制御ダイナミックに変化するが、これまでの先行研究では継続的な有糸分裂関連遺伝子の撹拌モデルが用いられており、一過的な有糸分裂異常の影響について明らかにするには技術的な課題があった。本研究では、正確な有糸分裂に必須の遺伝子であり分裂期中期における染色体の整列を担う CENP-E の活性を光応答的に ON/OFF 制御できる阻害剤を用いてこの技術的課題を克服し、ゼブラフィッシュ初期発生における一過的な有糸分裂異常の影響について検証することを試みた。まず、この阻害剤はこれまでヒト培養細胞でのみ使用例があったため、ゼブラフィッシュ初期胚における光依存的な薬効について検証した。異なる光平衡状態における光応答性阻害剤を処理した胚において、染色体動態を観察したところ、CENP-E を阻害した際の典型的な表現型である染色体整列異常が阻害活性を持つ状態下では見られたが、持たない状態下では見られなかった。このことから、この試薬がゼブラフィッシュ初期胚においても光依存的に CENP-E 活性を制御できることを明らかにした。次に、様々な発生時期における有糸分裂異常の導入の結果、胚は原腸形成開始（受精後約５時間）以前における有糸分裂異常に対して脆弱性を示し、重篤な形態異常を伴う高頻度での胚性致死を引き起こした。一方で、原腸形成開始以後に対しては、７時間に及ぶ長時間の CENP-E 活性阻害を誘導しても、胚は胚性致死を引き起こさず軽微な形態異常を示すにとどまるような耐性を示した。原腸形成開始以前と以後との間で、CENP-E 阻害下における有糸分裂期の染色体動態を Live imaging によって検証比較したところ、前者では分裂期の遅延が見られなかったが後者では顕著な分裂期遅延が見られた。このような分裂期遅延を引き起こすメカニズムとして紡錘体チェックポイントが知られている。紡錘体チェックポイントを担うタンパク質である Mps１ kinase の阻害によって、CENP-E の活性とともに紡錘体チェックポイントの機能を撹拌したところ、原腸形成開始以後において見られた分裂期の遅延が消失し、同時に胚の耐性を消失させて胚性致死を誘導した。このことから、分裂期の遅延および有糸分裂異常に対する胚の耐性は紡錘体チェックポイント依存的であることが分かった。原腸形成開始以後においては、遅延した分裂期の間に染色体整列異常が是正され、その量が平均して約３．６本から約１．２本まで減少することが分かった。また、紡錘体チェックポイントを阻害した条件下においては、分裂期の遅延が起こらないために CENP-E 阻害によって生じた染色体整列異常が是正されないまま分裂期を通過する様子が観察された。これらの結果から、原腸形成開始以後の胚は、紡錘体チェックポイントの機能によって染色体整列異常を是正することで、致死的な規模の有糸分裂異常を胚が生存可能な規模まで低減させることで耐性を持つことが明らかにした。本研究では、光応答性試薬を用いることで、胚発生における時間限定的な有糸分裂異常への耐性機構を明らかにした。