



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Cellular basis underlying the intolerance to haploidy in vertebrates [an abstract of entire text]
Author(s)	矢口, 完
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 担当：理学部図書室 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第14392号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/82018
Type	doctoral thesis
File Information	Kan_Yaguchi_summary.pdf



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 矢口 完

学 位 論 文 題 名

Cellular basis underlying the intolerance to haploidy in vertebrates (脊椎動物における一倍体細胞の性質)

大半の脊椎動物は細胞あたりのゲノムコピーを二セットに維持する二倍体である。一方で、ゲノムコピーを一つしか持たない一倍体細胞は成熟した配偶子に限定されており、自然界において一倍体の脊椎動物個体は報告されていない。一倍体個体は親世代と同一の遺伝的背景を保持することが可能であることから実験における個体差均質化に有用であるため、受精を介さない単為発生等による一倍体胚の形成手法確立が試されてきた (Hertwig, 1911; Hamilton, 1963; Menon et al., 2017)。しかしながら、これら人為的に誘導された一倍体脊椎動物胚は多面的な形態形成異常および胚性致死を示し、繁殖することが不可能である。この脊椎動物の性質は、一倍体でも安定に繁殖が可能な昆虫、酵母、植物などとは極めて対照的であることから、脊椎動物固有の細胞プロセスに倍数性が関与していることが示唆されるが、脊椎動物における一倍体不寛容性の理由は全く明らかでない。

申請者のごく最近の発見により、脊椎動物細胞の細胞分裂を司る細胞内小器官である中心体の数が哺乳類一倍体細胞では減少していることが明らかになった (Yaguchi et al., 2018)。中心体は植物や酵母には存在しない細胞内小器官であることから、一倍体脊椎動物の発生機構との関与が予想される。そこで、一、二倍体ゼブラフィッシュ胚の中心体を比較解析したところ、二倍体胚と比較して一倍体胚の中心体数が減少しており、紡錘体形態異常が引き起こされていることが分かり、幅広い脊椎動物種において中心体数は倍数性依存的に制御されていることがわかった。中心体喪失は細胞分裂遅延を生じさせ、最終的に細胞死を誘導することから一倍体胚において細胞運命が劇的に変化していることが予想される。そこで、分裂期細胞の割合を比較したところ、一倍体胚における分裂細胞の割合が有意に増加しており、著しい分裂遅延が惹起されていることが示唆された。さらに細胞運命を調べたところ、一倍体胚特異的に細胞死の頻度が上昇していることが分かった。細胞死の異常増加は発生過程における器官形成能を著しく低下させることから、中心体喪失に伴う細胞死は一倍体胚の多面的な形態異常の主要因である可能性が示唆された。

単為発生胚以外でも、腫瘍形成過程における大規模な染色体喪失によって一倍体細胞が形成される。ゲノムが一セットのみの一倍体細胞は遺伝学の強力なツールとして期待されている一方で、これら病的に形成された一倍体細胞は著しいゲノム不安定性を示し、数週間の継代培養によって容易に二倍体化してしまうことから、一倍体状態を安定に維持する必要がある。しかしながら、一倍体細胞が二倍体化する仕組みに関する知見は非常に乏しい。

申請者の先行研究により、約 0.5% の一倍体細胞は中心体喪失により染色体分配を経ずに分裂期を脱して二倍体化することが明らかになったが、この頻度では全ての一倍体細胞集団が二倍体化することは短期間では不可能であり、中心体喪失とは異なる要因が二倍体化を促進している可能性が示唆される。近年、酵母でも小胞体ストレス応答の中核的機能を果たす分子シャペロン転写因子 *HAC1* の欠損株は一倍体状態を保てず、二倍体化することが報告された (Lee et al., 2003)。そこで、小胞体ストレスの脊椎動物一倍体細胞に対する影響を調べ

るために糖鎖修飾阻害剤 tunicamycin の低濃度処理によって慢性的な小胞体ストレスを誘導したところ、HAP1 一倍体細胞の二倍体化が加速されることが分かった。一方、化学的分子シャペロンの処理によって、逆に一倍体状態が安定化され、二倍体化が遅延することを突き止めた。これらの結果から、人為的に誘導した小胞体ストレスのみでなく、基底状態の小胞体ストレスもまた一倍体不安定化を促進している可能性が示唆された。一、二倍体細胞の生存性および相対的増殖率を比較したところ、小胞体ストレスによって一倍体選択的に細胞死の誘導および細胞増殖の抑制されたことから、小胞体ストレス不寛容性により選択的に一倍体特異的に細胞集団が減少することで二倍体化が促進されることがわかった。

これらの結果から、一倍体胚における中心体喪失および細胞死、一倍体細胞における小胞体ストレスに対する許容性の低下が明らかとなり、これらの細胞異常によって脊椎動物の一倍体に対する不寛容性および不安定性が惹起することが示唆された。これらの知見は、これまで不明瞭であった倍数性がもつ生理学的意義の理解に大きく貢献する。