



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Characterizing the cell division machinery in human somatic tetraploid cells [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	山本, 隆博
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第15775号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/92494">https://hdl.handle.net/2115/92494</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Takahiro_Yamamoto_review.pdf, 審査の要旨



# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学） 氏名 山本隆博

審査担当者	主査	准教授	上原 亮太
	副査	教授	芳賀 永
	副査	教授	比能 洋
	副査	教授	中村 公則

## 学位論文題名

Characterizing the cell division machinery in human somatic tetraploid cells  
(四倍体ヒト体細胞における細胞分裂装置の性質)

博士學位論文審査等の結果について（報告）

生命の本質は、「自己複製」と「変化」することにある。自己複製が厳密な細胞複製プロセスにより担保されている一方で、変化は、ゲノム情報の変動により引き起こされる。とくに、細胞が持つゲノムコピー数、すなわち倍数性が正常二倍体状態から倍増する「四倍体化現象」は、がんや発生異常など重篤な疾病や細胞分化、老化、生物進化など、広範な生命現象において細胞や個体の在り方を大きく変化させる原因になると考えられている。このため、四倍体を契機とした細胞の性質の変化に大きな注目が寄せられつつある。しかし、細胞の全内容物の倍加を伴う四倍体化が細胞に与える影響は多面的であり、その鍵となる分子制御プロセスに関する知見は非常に乏しいのが現状である。

本論文は、四倍体化に起因する細胞複製・分裂の不安定化という現象に着眼し、その原理を分子レベルで明らかにすることで、四倍体細胞の性質変化のメカニズムを理解し、その制御の糸口をつかもうとした研究成果をまとめたものである。

著者は、四倍体の細胞分裂の不安定性を引き起こす原理の一端として、染色体分配を司る小器官である「中心体」が四倍体状態依存的に肥大、活性化する現象を見出し、この現象が起こる過程を先端的な細胞観察技術を駆使して明らかにした。さらに、この観察結果に基づき、中心体活性化が引き起こされるメカニズムについて「タンパク質余剰プールによる過集積モデル」を立案し、ゲノム編集技術を駆使したタンパク質プール量の厳密な中心体活性レベルの人為制御法を確立し、この仮説の正当性を明らかにした。さらにこの発見をもとに、四倍体細胞が中心体タンパク質恒常性制御経路の阻害に際立った脆弱性を示すことを明らかにし、それをを用いた四倍体細胞の選択的分裂阻害の実現性を示した。

さらに著者は、四倍体の細胞質分裂において、細胞収縮を制御するタンパク質の細胞表層への余剰集積によって、分裂期の細胞形状の不安定性が引き起こされる現象とその原理を明らかにすることに成功した。

これらの知見は、細胞の四倍体化に伴う量的変化が細胞内分子機能や細胞構造上の特徴的变化を引き起こす原理と具体的プロセスを初めて明らかにしたものであり、これに基づいた四倍体細胞の形質変化のコントロールを可能にする礎を築く成果と評価できる。

よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。