



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Tetraploidy-linked sensitisation to CENP-E inhibition in human cells [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	吉澤, 晃弥
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第16280号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95497
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Koya_Yoshizawa_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 吉澤 晃弥

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

Tetraploidy-linked sensitisation to CENP-E inhibition in human cells
(ヒト四倍体細胞の CENP-E 阻害に対する感受性の増大)

博士学位論文審査等の結果について（報告）

最近のがんゲノム解析の急速な進展により、多くの固形がんが細胞周期制御異常により生じる四倍体化を起こし、これががん病態の形成に重要な寄与を果たすと考えられている。このため、四倍体細胞に特有の性質や脆弱性を理解し、その抑制の手がかりを得ることが細胞生物学上の重要課題となっている。しかし、元の二倍体細胞と遺伝的には同一である四倍体細胞に特異的に生じる細胞制御の変化を理解することは容易でなく、この点についての知見は極めて乏しいのが現状である。

本論文は、著者が独自に考案した二倍体・四倍体ヒト細胞の比較解析を駆使し、四倍体選択的な増殖抑制効果を持つ化合物をスクリーニングし、特定し、その作用機序の詳細な検討に基づいて、四倍体状態に特有の細胞増殖制御における脆弱性を突き止めたものである。具体的には、四倍体細胞が、細胞分裂期に複製染色体の整列運動を司るモータータンパク質である Centromere Protein E (CENP-E) の活性阻害に対して、二倍体と比して顕著な脆弱性を示すことを発見した。このような倍数性に依存した薬効変化が生じる原理を、高解像細胞イメージングとフローサイトメトリー解析を駆使して検証した結果、四倍体における染色体数の異常増加が、CENP-E 機能への依存性を著しく高めていることを突き止めた。このような染色体の数の差に依存した選択性の原理は、細胞種を問わず四倍体への選択的攻撃を可能にする汎用性の高いものであることが期待される。この予想に一致して、がん・非がんおよび由来組織を問わず、これまで調べた 5 細胞種、計 25 細胞のヒト四倍体株のすべてに共通して、二倍体コントロールに比べ有意に高い CENP-E 阻害への感受性を見出した。

本論文における著者の発見は、ヒト細胞が四倍体状態において陥る、一般性の高い性質変化を明らかにし、その原因についての重要な示唆を与え、さらにこれに基づく選択的な四倍体細胞の抑制法の確立に向けた重要な知見を提供するものであり、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。