

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		一倍体性による動物体細胞分裂システム破綻の分子メカニズム			
研究テーマ (欧文) AZ		Mechanism of mitotic failure in haploid animal somatic cells			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓)ウエハラ	名)リョウタ	研究期間 B	2015 ~ 2016 年
	漢字 CB	上原	亮太	報告年度 YR	2016 年
	ローマ字 CZ	Uehara	Ryota	研究機関名	北海道大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		北海道大学 創成研究機構・特任助教			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>本研究では、大規模な染色体喪失にともなって一倍体化した白血病由来細胞および単為発生により一倍体状態で発生するマウス初期胚でゲノム不安定性が惹起されるメカニズムを理解することを目的とした。一倍体および二倍体ヒト HAP1 細胞株の比較生細胞観察により、一倍体細胞では細胞分裂周期に慢性的な遅延、および中心体複製異常による紡錘体の単極化、それに伴う細胞分裂異常によるゲノムの倍加が頻発していることが明らかになった。同様の異常が一倍体マウス胚においても観察されたことから、倍数性と中心体恒常性の関係性が哺乳類体細胞で保存されていることが分かった。細胞増殖モデルを用いた理論的解析により、上記の一倍体特異的細胞周期遅延と分裂異常の組み合わせによって、実際に一倍体細胞株で起こる染色体数の不安定化を説明しうるということが明らかになった。また、生化学、分子細胞生物学的解析およびトランスクリプトーム解析によって、ヒト体細胞では倍数性依存的に細胞周期制御や中心体複製に関わる遺伝子の発現量や遺伝子産物の細胞内局在に顕著な変動が見られることが見出され、それらが倍数性依存的なゲノムの不安定化機構の一因となっていることを突き止めた。興味深いことに、四倍体化した細胞では、一倍体細胞とは反対に、中心体複製因子や細胞周期制御因子の発現もしくは集積が異常亢進し、中心体の過複製現象が引き起こされることが分かった。このことから、倍数性と中心体恒常性の関係に二倍体状態を中庸とする直線的な正の相関関係があることが見出された。上記の成果は、動物細胞で二倍以外の状態が許容されない要員を説明するとともに、二倍体からの逸脱により染色体不安定性を伴って細胞が悪性化するメカニズムの一端の理解に資する知見であると考えられる。</p>					
キーワード FA		倍数性	中心体	細胞分裂	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Somatic haploidy arises in some types of tumors or parthenogenetic embryos, but haploid states of animal somatic cells are generally unstable for unknown reason. In this study, we investigated molecular and cellular mechanisms underlying the instability of somatic haploidy in mammalian cells. Through comparative cell imaging analyses using isogenic cell lines with different ploidy levels, we found that the efficiency of centriole duplication process scales proportionally to ploidy level. As a result, temporal coordination between DNA replication cycle and centrosome duplication cycle was severely impaired in non-diploid states, which lead gradual loss or abnormal gaining of the centrosomes in hypoploid or hyperploid states, respectively. Through comparative transcriptome and cytological analyses, we identified several factors whose expression or intracellular localization changed dramatically upon the ploidy conversions. Some of these factors were related to cell cycle regulation or centriole biogenesis and revealed to be involved in ploidy-dependent changes in the efficiency of centrosome duplication process. We propose that the quantitative link between ploidy and centrosome duplication, which was found in this study, sets a stringent constraint on allowable stable ploidy states in mammalian somatic cells.