



Title	Polypliody mitigates the impact of DNA damage while simultaneously bearing its burden
Author(s)	林, 計企
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101840
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	林 計企
論文題名 Title	Polyploidy mitigates the impact of DNA damage while simultaneously bearing its burden (多倍体はDNA損傷を抱えながら、その影響を緩和する)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p>ヒトの体細胞は通常は2組の染色体を有する2倍体だが、組織障害や発癌の課程ではしばしば多倍体化が誘導され、多倍体化は癌の発生や薬剤耐性化の獲得に深く関与しているとされる。多倍体化したがん細胞は細胞増殖の過程で染色体分離異常が生じやすく、これががん細胞の多様性惹起につながることから、多倍体化したがんは予後不良であると言われている。しかし、多倍体化が細胞の転帰に及ぼす影響については不明な点が多い。</p> <p>本研究では、細胞のDNA損傷応答に対して、多倍体化が及ぼす影響について検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>偽2倍体細胞株であるヒト肝癌細胞株Huh7および2倍体上皮細胞株RPE1を親株とし、細胞周期を可視化し正確な倍数性評価を可能とするFucciシステムを導入した細胞株を樹立し、細胞の倍数性とゲノム損傷との関連や細胞の応答の変化を評価した。</p> <p>ゲノム損傷を誘導する抗癌剤であるドキソルビシン・シスプラチンで細胞株を処理したところ、経時的に多倍体細胞の割合が増え、ゲノム損傷が多倍体化を誘導することが確認された。一方で、ジヒドロサイトカラシンB処理による多倍体化誘導や、Huh7細胞が示す自然発生的な多倍体化を経た多倍体細胞のゲノム損傷の程度を、DNA damage fociの免疫染色、コメットアッセイ、ならびに単位DNA量あたりのゲノム損傷量を測定するLORD-Q法を用いて評価したところ、多倍体細胞は2倍体細胞に比べてより多くのゲノム損傷を包含していることが明らかとなった。また、抗癌剤処理により多倍体化した細胞と2倍体のままの細胞を比較した場合でも、多倍体細胞の方が多くのゲノム損傷を有していた。以上の結果から、多倍体化とゲノム損傷は密接に関連し、相互に促進しあう正の関係にあることが示された。</p> <p>一方、多倍体細胞は2倍体細胞に比べて、ゲノム損傷後の細胞分裂停止や細胞死の誘導が遅延し、シスプラチンへの感受性も低下していることが確認された。さらに、抗癌剤曝露により多倍体化した細胞と2倍体を維持していた細胞を比較したところ、多倍体化した細胞ではゲノム損傷に応答して誘導されるサイトカインなどの遺伝子群の発現亢進が減弱していることが、トランスクリプトーム解析およびqRT-PCR解析により明らかとなった。これらの結果から、多倍体化はゲノム損傷の増加につながるだけでなく、その損傷が細胞に与える影響を緩和する働きも有しており、多倍体はゲノム損傷に対して緩衝作用を持つことが示された。</p> <p>さらに、多倍体細胞の追跡を可能とする多色レポーターマウスを用いて、生体内で倍数性が細胞障害に与える影響を評価した結果、様々な肝障害を誘導した場合でも、多倍体肝細胞は2倍体細胞より多くのゲノム損傷を有しながらも生存していることが確認された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>多倍体化とゲノム損傷の蓄積は密接な正の関係にあり、相互に促進しあう関係にある。この結果、多倍体細胞は2倍体細胞よりも多くのゲノム損傷を抱える一方で、多倍体化はゲノム損傷の影響を緩和し、細胞障害を軽減する役割を果たすことが明らかとなった。このような多倍体化の特性は、抗癌剤に対する耐性の形成にも寄与している可能性が示唆される。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		林 計企	
論文審査担当者	主 査	(職) 大阪大学教授	氏 名 猪 序 伸 勝 署 名
	副 査	大阪大学教授	幸 谷 繁 署 名
	副 査	大阪大学教授	石 田 太 署 名

論文審査の結果の要旨

ヒトの体細胞は通常は2倍体だが、発癌の課程ではしばしば多倍体化が誘導され、多倍体化は癌の発生に関与しているとされる。しかし、多倍体化が細胞の転帰に及ぼす影響については不明な点が多い。

本研究では、細胞のDNA損傷応答に対して、多倍体化が及ぼす影響について調べた。培養細胞において、多倍体化とDNA損傷は互いに惹起しあう正の相関を示し、様々な条件下において多倍体細胞は2倍体細胞より多くのDNA損傷を抱えており、しかしながら同時に多倍体細胞では、抗がん剤処理によるDNA損傷惹起後の細胞周期停止や細胞死の所見が軽減されていることを明らかにした。また、マウスへの肝障害誘導実験でも、多倍体肝細胞は2倍体細胞より多くのDNA損傷を有しながら生存していることを確認し、多倍体化はDNA損傷の蓄積を促進しながらその影響を緩和しDNA損傷を持つ細胞の生存に寄与していることを示した。

本研究においては、多倍体化が抗癌剤に対する耐性化に寄与している可能性を指摘し、多倍体がん細胞が将来的な治療標的ともなり得ることを示していることから学位論文に値する。