

## 「特別推進研究」研究期間終了後の効果・効用、波及効果に関する自己評価書

- 研究代表者氏名 山本 正幸（東京大学・大学院・理学系研究科・教授）
- 研究分担者氏名 渡辺 嘉典（東京大学・大学院・理学系研究科・助教授）  
辛島 健（東京大学・大学院・理学系研究科・助手）  
田仲 加代子（東京大学・大学院・理学系研究科・助手）  
山下 朗（東京大学・遺伝子実験施設・助手）
- 研究課題名「減数分裂を制御する分子機構の研究」
- 課題番号 11102002
- 補助金交付額（直接経費のみ）

平成11年度	82,000千円
平成12年度	55,000千円
平成13年度	55,000千円
平成14年度	48,000千円
平成15年度	40,000千円

### 【研究期間終了後の効果・効用、波及効果に関する内容】

#### 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか。

##### (1) 概要

減数分裂は、有性生殖過程において、接合・受精に先だって配偶子の染色体数を正しく半減させ、また相同染色体間に高頻度の組換えを誘発して遺伝情報の混合を促す重要な機構である。当該特別推進研究では、分裂酵母を主たる研究対象として、減数分裂の進行を制御する分子機構の全体像の解明を目指した。また、減数分裂機構の保存性の検討のため、比較的単純な多細胞生物である線虫でも減数分裂を解析した。当該研究終了時点（平成16年3月）での成果を以下に簡潔にまとめる。分裂酵母細胞で機能発現すると、体細胞分裂周期から減数分裂周期への切り替えを誘導する減数分裂制御因子 Me<sub>1</sub>2p を解析し、核と細胞質を往き来する能力、特定の RNA と会合し染色体上に点状構造を形成して減数第一分裂誘導する性質、体細胞分裂周期ではリン酸化を受けて不活化される仕組みなどを明らかにした。予備的結果として、Me<sub>1</sub>2p が活性化すると、減数分裂に必要ないくつかの遺伝子の mRNA が安定化されることを見いだした。いっぽう、分裂酵母の有性生殖制御系が TOR キナーゼによって大きく支配されていることを発見した。また、減数分裂特異的な姉妹染色体接着因子であるコヒーシン Rec8p とその関連タンパク質により減数第一分裂が還元分裂になる仕組みを分子レベルで明らかにした。線虫の研究では、真核生物の配偶子形成に不可欠な RNA 結合タンパク質 DAZ のホモログの線虫における役割を明らかにし、また RNA 干渉により 2,500 の線虫遺伝子の機能を解析して生殖腺形成／減数分裂に関わる遺伝子を 30 近く同定した。

平成16年度以降、上記の研究成果を引き継ぐ形で、同一研究機関（東京大学大学院理学系研究科）において特別推進研究を進めている。研究の中心課題の一つは、減数分裂制御因子 Me<sub>1</sub>2p がいかなる分子機能を発揮して減数分裂を開始させるかであり、この課題については(4)に詳述するように大きな展開があった。またこの課題に関連して、減数分裂にのみ機能が必要とされる遺伝子の mRNA には、栄養増殖時にそれらを積極的に不安定化する領域が組み込まれているという予期せぬ発見があり、それらの mRNA を体細胞分裂周期の細胞から排除しているメカニズムについても解析が大きく進んだ。もう一つの中心課題は、分裂酵母の有性生殖制御において、二つの TOR キナーゼ Tor1p と Tor2p が果たす対照的な役割の分子基盤の解明である。(4)に詳述するように、この課題も着実に進展している。

上記二つの主要課題に加えて、分裂酵母における減数第二分裂の際の MPF 活性の制御の仕組みについても研究を進め、タンパク質分解を介した新しい機構を証明するなど、成果が生まれている（これについても(4)に詳述）。また減数分裂の際に染色体が独特の構造をとり、核が特異な往復運動を行うメカニズムについても理解が進んだ。線虫において進めてきた研究で解明できた減数分裂制御機構が必ずしも分裂酵母における機構とかみ合うものではなかった点は残念であるが、真核生物の配偶子形成に不可欠な RNA 結合タンパク質 DAZ や、関連するいくつかのタンパク質の分子機能について新知見を得ている。

## (2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など

### 論文発表

1. Niccoli, T., Yamashita, A., Nurse, P. and Yamamoto, M.: The p150-Glued Ssm4p regulates microtubular dynamics and nuclear movement in fission yeast. **J. Cell Sci.** 117, 5543-5556 (2004).
2. Inoue, T., Sugimoto, A., Suzuki, Y., Yamamoto, M., Tsujimoto, M., Inoue, K., Aoki, J., and Arai, H.: Type II platelet-activating factor-acetylhydrolase is essential for epithelial morphogenesis in *Caenorhabditis elegans*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 101, 13233-13238 (2004).
3. Huang, Y., Karashima, T., Yamamoto, M., Ogura, T., and Hamaguchi, H.: Raman spectroscopic signature of life in a living yeast cell. **J. Raman Spectroscopy** 35, 525-526 (2004).
4. Izawa, D., Goto, M., Yamashita, A., Yamano, H., and Yamamoto, M.: Fission yeast Mes1p ensures the onset of meiosis II by blocking degradation of cyclin Cdc13p. **Nature** 434, 529-533 (2005).
5. Tanaka, K., Kohda, T., Yamashita, A., Nonaka, N., and Yamamoto, M.: Hrs1p/Mcp6p on the meiotic SPB organizes astral microtubule arrays for oscillatory nuclear movement. **Curr. Biol.** 15, 1479-1486 (2005).
6. Yamashita, A., Sato, M., Fujita, A., Yamamoto, M., and Toda, T.: The roles of fission yeast Ase1 in mitotic cell division, meiotic nuclear oscillation and cytokinesis checkpoint signaling. **Mol. Biol. Cell** 16, 1378-1395 (2005).
7. Maruyama, R., Endo, S., Sugimoto, A., and Yamamoto, M.: *C. elegans* DAZ-1 is expressed in proliferating germ cells and directs proper nuclear organization and cytoplasmic core formation during oogenesis. **Dev. Biol.** 277, 142-154 (2005).
8. Huang, Y. S., Karashima, T., Yamamoto, M., and Hamaguchi, H.: Molecular-level investigation of the structure, transformation, and bioactivity of single living fission yeast cells by time- and space-resolved Raman spectroscopy. **Biochemistry** 44, 10009-10019 (2005).
9. Harigaya, Y., Tanaka, H., Yamanaka, S., Tanaka, K., Watanabe, Y., Tsutsumi, C., Chikashige, Y., Hiraoka, Y., Yamashita, A., and Yamamoto, M.: Selective elimination of messenger RNA prevents an incidence of untimely meiosis. **Nature** 442, 45-50 (2006).
10. Yamashita, A., and Yamamoto, M.: Fission yeast Num1p is a cortical factor anchoring dynein and is essential for the horse-tail nuclear movement during meiotic prophase. **Genetics** 173, 1187-1196 (2006).
11. Otori, M., Karashima, T., and Yamamoto, M.: The *Caenorhabditis elegans* homologue of *Deleted in Azoospermia* is involved in the sperm/oocyte switch. **Mol. Biol. Cell** 17, 3147-3155 (2006).
12. Hasegawa, E., Karashima, T., Sumiyoshi, E. and Yamamoto, M.: *C. elegans* CPB-3 interacts with DAZ-1 and functions in multiple steps of germline development. **Dev. Biol.** 295, 689-699 (2006).
13. Urano, J., Sato, T., Matsuo, T., Otsubo, Y., Yamamoto, M., and Tamanoi, F.: Point mutations in TOR confer Rheb-independent growth in fission yeast and nutrient-independent mammalian TOR signaling in mammalian cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 104, 3514-3519 (2007).
14. Kohda, T. A., Tanaka, K., Konomi, M., Sato, M., Osumi, M., and Yamamoto, M.: Fission yeast autophagy induced by nitrogen starvation generates a nitrogen source that drives adaptation processes. **Genes Cells** 12, 155-170 (2007).
15. Matsuo, T., Otsubo, Y., Urano, J., Tamanoi, F., and Yamamoto, M.: Loss of the TOR kinase Tor2

mimics nitrogen starvation and activates the sexual development pathway in fission yeast. **Mol. Cell. Biol.** 27, 3154-3164 (2007).

16. Harigaya, Y., and Yamamoto, M.: Molecular mechanisms underlying the mitosis-meiosis decision.

**Chromosome Res.** 15, 523-537 (2007).

17. Kimata, Y., Trickey, M., Izawa, D., Gannon, J., Yamamoto, M., and Yamano, H.: A mutual inhibition between APC/C and its substrate Mes1 required for meiotic progression in fission yeast. **Dev. Cell** 14, 446-454 (2008).

18. Otsubo, Y., and Yamamoto, M.: TOR signaling in fission yeast. **Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.** 43, 277-283 (2008).

国際会議の招待講演

1. The 5th UK-Japan Cell Cycle Workshop, April 13-16, 2004, Nara, Japan: Involvement of the TOR pathway in cell cycle switching in fission yeast.

2. Richard Egel Symposium, June 22, 2004, Copenhagen, Denmark: Molecular function of the *mes1* (*meII-1*) gene product in control of the meiotic cell cycle.

3. The Third International Fission Yeast Meeting, August 24-29, 2004, San Diego, California, U.S.A.: Novel factors regulating sexual differentiation in fission yeast.

4. The 7th European Meiosis Meeting, September 13-18, 2005, Madrid, Spain: Identification of a novel RNA-binding protein that destabilizes meiosis-specific mRNAs during mitotic growth in fission yeast.

5. Cell Regulations in Division and Arrest Workshop, March 6-9, 2006, Okinawa, Japan: Selective elimination of meiotic mRNAs in mitotically growing fission yeast cells.

6. Gordon Research Conference on Meiosis, June 11-16, 2006, New London, New Hampshire, U.S.A.: Molecular mechanism to eliminate meiosis-specific mRNA selectively in growing fission yeast cells.

7. RNA 2006 IZU, December 3-7, 2006, Izu, Japan: Selective elimination of mRNA provides a novel paradigm for the regulation of meiosis.

8. The second International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest, March 25-28, 2007, Okinawa, Japan: Regulation of sexual development by TOR complexes in fission yeast.

9. International Symposium "Ribosomes: From Structure to Gene Expression and Beyond", April 19-20, 2007, Irvine, California, U.S.A.: Selective elimination of messenger RNA as a switch between the mitotic and meiotic cell cycles in fission yeast.

10. The Fourth International Fission Yeast Meeting, June 11-16, 2007, Copenhagen, Denmark: Selective elimination of mRNA as a novel paradigm for the regulation of meiosis.

11. The 8th European Meiosis Meeting in Japan, September 13-18, 2007, Hayama, Japan: Initiation of meiosis in fission yeast. (Main Organizer)

12. Gordon Research Conference on Meiosis, June 8-13, 2008, New London, New Hampshire, U.S.A.: Molecular basis to remove meiotic mRNAs selectively in mitotic fission yeast cells.

13. Asia-Pacific Regional *S. pombe* Meeting, July 25-17, 2008, Singapore: Regulation of mitosis-meiosis decision in fission yeast. (Plenary lecture)

### (3) 研究費の取得状況 (研究代表者として取得しているもののみ)

科学研究費補助金

特別推進研究「減数分裂における制御機構」平成16年度～20年度

配分額：282,900 (千円)

### (4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

当該特別推進研究終了後も、研究代表者にとっての積年の課題である、分裂酵母で体細胞

分裂周期から減数分裂周期への切り替えを支配する分子 **Mei2p** の分子機能の解明を強く目指した。その解答はまもなく思いがけない方向から姿を現した。当該特別推進研究の成果として、*mei4* など、減数分裂特異的に発現されるいくつかの mRNA には、それらを体細胞周期において積極的に不安定化する領域 (DSR) が組み込まれていることを明らかにしていた。この不安定化に関わる因子を探索した結果、YTH ファミリーに属する RNA 結合タンパク質 **Mmi1p** が DSR を認識し、RNA 分解酵素複合体 **exosome** と協力して転写直後にそれらの mRNA を取り除いていることを発見した。**Mmi1p** は体細胞分裂周期には核内に散在しているが、減数分裂時には核内点状構造に集結してくることが観察され、しかも驚くべきことに、その集結点は **Mei2** が形成する点状構造に重なっていた。これらの実験結果より、減数分裂の際には **Mei2** ドットが **Mmi1p** を引きつけて減数分裂特異的遺伝子の mRNA から隔離し、それらの mRNA が安定に機能できるようになるという制御モデルを提唱した。特定の mRNA が選択的に除去を受けるという現象、そこにおいて新奇機能を果たす RNA 結合タンパク質 (**Mmi1p**) の存在、さらに **Mmi1p** 活性を抑える **Mei2p** の働き、などはこれまで全く想定されたこともない独創的な研究成果であることから、この報告は *Nature* 誌に Article として掲載された (Harigaya et al., 2006)。

減数第二分裂に必須の因子でありながら働きが全く分からなかった分裂酵母 **Mes1p** の分子機能を突き止めた。**Mes1p** は後期促進複合体 (APC) の活性化因子 **Slp1p** の働きを阻害する因子であった。核分裂の開始にはサイクリン B と **cdc2** キナーゼの複合体である MPF が活性化し、分裂を終了させるには APC によりサイクリン B が分解されて MPF 活性が下がる必要がある。我々の研究により、減数分裂過程では、第一分裂後に **Mes1p** が **Slp1p** に結合して APC の活性を抑え、サイクリン B の分解を部分的な段階に留めることによって、第二分裂の開始に必要なサイクリン B が確保されることが明らかとなった (Izawa et al., *Nature* 2005)。また、**Mes1p** 自身が APC の基質となることも分かり、両者が相互に拮抗することで減数分裂周期の進行を適切に駆動していると言うモデルを提唱した (Kimata et al., *Mol. Cell* 2008)。

分裂酵母 TOR キナーゼ経路の解析に取り組み、分裂酵母における 2 種の TOR 複合体 TORC1 と TORC2 のサブユニットの基本構成を解明するとともに、TORC1 は栄養増殖を促進して有性生殖を抑えるのに対して、TORC2 は逆に有性生殖を促進するのに不可欠であることを明らかにした。また、TORC1 が機能欠損すると窒素源飢餓に曝されたのによく似たパターンの遺伝子発現誘導が起こることを明らかにした。さらに UCLA のグループと共同で、TORC1 に含まれる触媒サブユニット **Tor2p** について多数の活性化型変異を同定し、対応する変異が動物の mTOR でも活性化型変異となることを示した。これらの研究結果は、分裂酵母が今後の TOR 研究において最適モデル材料の一つとなりうることを示す成果と見なされている (Matsuo et al., *Mol. Cell. Biol.* 2007; Urano et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007)。

## 2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により用された状況はどうか。

### (1) 学界への貢献の状況

当該特別推進研究の成果を発表した論文で、最も引用数が多いのは Maeda et al., *Curr. Biol.* 11, 171-176 (2001) の 317 件である。この論文では網羅的 RNA 干渉によって線虫遺伝子の機能分類を行い、得られた結果をウェブでデータベースとして公開している。このため線虫および他の研究材料で各種遺伝子機能を解析している研究者によく参照されている。

引用度数が多いことは研究成果の学界への貢献を示す一つの尺度であるが、必ずしもそれはその論文がもつ科学研究としての深みや独創性を示すものではない。生命科学分野のデータベースや実験技法の場合には引用が 1000 を超すものも珍しくないが、通常の論文でも、例えば転写因子や細胞骨格など、研究人口が多いキーワードが含まれていれば、特に顕著な研究成果でなくとも引用回数が増えることを本研究代表者は自己の論文について幾度も経験してきた。

当該特別推進研究で積み上げてきた、減数分裂の制御機構の分子レベルでの解析の集大成的な成果は、2006 年に *Nature* 誌に発表した内容であると考えている (Harigaya et al., *Nature* 442, 45-50, 2006)。この論文では mRNA の選択的除去という、これまで想定されたこともなかった遺伝子発現の制御機構の存在を実証し、さらにこの機構が減数分裂開始スイッチと密接に関係していることを解明した。この研究成果は高い独創性が評価され、Article に採択された。分野の先端をいく研究内容で競合する研究者もほとんどいないため、本論文の引用は 2 年余りで 12 件 (プラス *Nat. Str. Mol. Biol.* 印刷中のもの 1 件) と多くはないが、次のような高いレベルの論文において、我々の発見した mRNA の選択的除去への言及がある。1) Bühler et al., *Cell* 129, 707-2 (2007) (分裂酵母のヘテロクロマチン領域の遺伝子発現抑制に exosome と RNAi 経路を介してポリアデニル化が関与しているという論文)、2) Wilhelm et al. *Nature* 453, 1239-1243 (2008) (分裂酵母を対象に、相補的 DNA の直接的なハイスループット塩基配列解読によってタイリングアレイのデータを補完した、転写物の包括的解析の論文)、3) Moldón et al. *Nature* 455, 997-1000 (2008) (減数分裂特異的な遺伝子の mRNA のスプライシングを規定しているのがプロモーター領域の配列であったという予期せぬ制御機構を述べた論文)。

また我々の進めてきた減数分裂を制御する分子機構の研究の成果は、分野を先導するものとしてしばしば総説に取り上げられている。例えば Marston and Amon による “Meiosis: Cell-cycle controls shuffle and deal.” (*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5, 983-997, 2004) は、減数分裂についての広範な総説であり、全部で 181 の論文が引用されているが、研究代表者の発表した原著論文が 7 編、総説が 2 編引用されている。また *Chromosome Research* 誌が出した減数分裂の特集号では、我々が著した mRNA の選択的除去についての総説が編集者の巻頭オーバービューに続いて掲載されており (Harigaya and Yamamoto, *Chromosome Res.* 15, 523-537, 2007)、また編集者のオーバービュー “Meiosis 2007 - Where have we got to and where are we going?” (Turner, *Chromosome Res.* 15, 517-521, 2007) でも、選択的除去機構の発見を中心に、我々の研究成果を 1 パラグラフを使って紹介している。また、ユビキチンリガーゼとしてタンパク質分解を促進する後期促進複合体 (APC) と細胞周期制御の関係を論じた広範な総説 (Peters, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 7, 644-656, 2006) でも、我々が分裂酵母で解明した、APC の阻害因子として減数第二分裂の誘導に不可欠な働きをする Mes1p が詳しく紹介されている。

## (2) 論文引用状況

調査日 2009年1月26日

### 研究期間中に発表された論文

- Maeda, I., Kohara, Y., Yamamoto, M., and Sugimoto, A.: Large-scale analysis of gene function in *Caenorhabditis elegans* by high-throughput RNAi. **Curr. Biol.** 11, 171-176 (2001). 「網羅的 RNA 干渉によって線虫遺伝子の機能分類を行った論文」 317 件
- Nonaka, N., Kitajima, T., Yokobayashi, S., Xiao, G., Yamamoto, M., Grewal, S. I., and Watanabe, Y.: Recruitment of cohesin to heterochromatic regions by Swi6/HP1 in fission yeast. **Nat. Cell Biol.** 4, 89-93 (2002). 「ヘテロクロマチンへのコヒーシンの集合を動物 HP1 の分裂酵母ホモログである Swi6 が仲介していることを証明」 187 件
- Kitajima, T., Yokobayashi, S., Yamamoto, M., and Watanabe, Y.: Distinct cohesin complexes organize meiotic chromosome domains. **Science** 300, 1152-1155 (2003). 「減数分裂時の染色体のセントロメア部と腕部でコヒーシン構成が異なることを明らかにした」 73 件
- Watanabe, Y., Yokobayashi, S., Yamamoto, M., and Nurse, P.: Pre-meiotic S phase is linked to reductional chromosome segregation and recombination. **Nature** 409, 359-363 (2001). 「還元分裂の遂行は減数分裂前 DNA 合成期に決定されることを証明した論文」 71 件
- Karashima, T., Sugimoto, A., and Yamamoto, M.: *Caenorhabditis elegans* homologue of the human azoospermia factor *DAZ* is required for oogenesis but not for spermatogenesis. **Development** 127, 1069-1079 (2000). 「線虫ではヒト無精子症の原因遺伝子のホモログが卵形成に働くことを示した論文」 60 件
- Kitajima, T., Miyazaki, Y., Yamamoto, M., and Watanabe, Y.: Rec8 cleavage by separase is required for meiotic nuclear divisions in fission yeast. **EMBO J.** 22, 5643-5653 (2003). 「減数分裂の進行にはコヒーシン Rec8 がセパレーズで分解される必要があることを証明」 44 件
- Higuchi, T., Watanabe, Y., and Yamamoto, M.: Protein kinase A regulates sexual development and gluconeogenesis through phosphorylation of the Zn finger transcriptional activator Rst2p in fission yeast. **Mol. Cell. Biol.** 22, 1-11 (2002). 「分裂酵母において A キナーゼによる有性生殖の抑制を仲介する転写因子の同定」 35 件
- Kitamura, K., Katayama, S., Dhut, S., Sato, M., Watanabe, Y., Yamamoto, M., and Toda, T.: Phosphorylation of Mei2 and Ste11 by Pat1 kinase inhibits sexual differentiation via ubiquitin proteolysis and 14-3-3 protein in fission yeast. **Dev. Cell** 1, 389-399 (2001). 「分裂酵母で有性生殖を抑制する Pat1 キナーゼが、標的である Mei2 と Ste11 をリン酸化してそれらの分解を促進することを証明」 32 件
- Matsuo, T., Kubo, Y., Watanabe, Y., and Yamamoto, M.: *Schizosaccharomyces pombe* AGC family kinase Gad8p forms a conserved signaling module with TOR and PDK1-like kinases. **EMBO J.** 22, 3073-3083 (2003). 「分裂酵母の TOR キナーゼの標的キナーゼを同定し、それが PDK1 様キナーゼでもリン酸化を受ける、動物と似た制御方式下にあることを提唱」 30 件
- Sumiyoshi, E., Sugimoto, A., and Yamamoto, M.: Protein phosphatase 4 is required for centrosome maturation in mitosis and sperm meiosis in *C. elegans*. **J. Cell Sci.** 115, 1403-1410 (2002). 「線虫の体細胞分裂と精子形成のための減数分裂において起こる中心体成熟にタンパク質脱リン酸化酵素 PP4 が重要な役割を果たすことを示した論文」 29 件

### 研究期間終了後に発表された論文

- Huang, Y., Karashima, T., Yamamoto, M., Ogura, T., and Hamaguchi, H.: Raman spectroscopic signature of life in a living yeast cell. **J. Raman Spectroscopy** 35, 525-526 (2004). 「分裂酵母細胞がラマンスペクトル分光において生細胞に特徴的なピークを持つことを示した論文」 38 件
- Yamashita, A., Sato, M., Fujita, A., Yamamoto, M., and Toda, T.: The roles of fission yeast Ase1 in

mitotic cell division, meiotic nuclear oscillation and cytokinesis checkpoint signaling. **Mol. Biol. Cell** 16, 1378-1395 (2005). 「微小管を束ねるタンパク質である Ase1 の核分裂、核運動、細胞質分裂における役割を解明」 34 件

- Huang, Y. S., Karashima, T., Yamamoto, M., and Hamaguchi, H.: Molecular-level investigation of the structure, transformation, and bioactivity of single living fission yeast cells by time- and space-resolved Raman spectroscopy. **Biochemistry** 44, 10009-10019 (2005). 「分裂酵母生細胞の示す特徴的ラマンスペクトルがミトコンドリアの活性と関わることを示した論文」 30 件
- Izawa, D., Goto, M., Yamashita, A., Yamano, H., and Yamamoto, M.: Fission yeast Mes1p ensures the onset of meiosis II by blocking degradation of cyclin Cdc13p. **Nature** 434, 529-533 (2005). 「分裂酵母の減数第二分裂に不可欠な因子である Mes1 がサイクリンの分解を抑制する因子であることを証明」 23 件
- Matsuo, T., Otsubo, Y., Urano, J., Tamanoi, F., and Yamamoto, M.: Loss of the TOR kinase Tor2 mimics nitrogen starvation and activates the sexual development pathway in fission yeast. **Mol. Cell Biol.** 27, 3154-3164 (2007). 「分裂酵母の 2 種の TOR 複合体の基本的サブユニット構成を解明し、それらと有性生殖制御との関わりを明らかにした論文」 19 件
- Harigaya, Y., Tanaka, H., Yamanaka, S., Tanaka, K., Watanabe, Y., Tsutsumi, C., Chikashige, Y., Hiraoka, Y., Yamashita, A., and Yamamoto, M.: Selective elimination of messenger RNA prevents an incidence of untimely meiosis. **Nature** 442, 45-50 (2006). 「分裂酵母の減数分裂特異的 mRNA は体細胞周期において選択的除去を受け、その抑制が減数分裂開始に連動していることを証明した論文」 12 件
- Niccoli, T., Yamashita, A., Nurse, P. and Yamamoto, M.: The p150-Glued Ssm4p regulates microtubular dynamics and nuclear movement in fission yeast. **J. Cell Sci.** 117, 5543-5556 (2004). 「減数分裂前期に見られる核の往復運動にダイナクチンサブユニット Ssm4 が重要な役割を果たすことを解明」 12 件
- Tanaka, K., Kohda, T., Yamashita, A., Nonaka, N., and Yamamoto, M.: Hrs1p/Mcp6p on the meiotic SPB organizes astral microtubule arrays for oscillatory nuclear movement. **Curr. Biol.** 15, 1479-1486 (2005). 「減数分裂期の分裂酵母細胞における核の往復運動を可能にする微小管編成を誘導する鍵タンパク質 Hrs1 を同定」 11 件
- Urano, J., Sato, T., Matsuo, T., Otsubo, Y., Yamamoto, M., and Tamanoi, F.: Point mutations in TOR confer Rheb-independent growth in fission yeast and nutrient-independent mammalian TOR signaling in mammalian cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 104, 3514-3519 (2007). 「分裂酵母と動物細胞で、活性型となる TOR キナーゼの突然変異を多数同定」 10 件
- Kimata, Y., Trickey, M., Izawa, D., Gannon, J., Yamamoto, M., and Yamano, H.: A mutual inhibition between APC/C and its substrate Mes1 required for meiotic progression in fission yeast. **Dev. Cell** 14, 446-454 (2008). 「減数第二分裂期に APC/C によるサイクリンの分解を抑制する Mes1 タンパク質が、やはり APC/C の基質でもあることを証明した論文」 7 件

### **3. その他、効果・効用等の評価に関する情報。**

#### **(1) 研究成果の社会への還元状況**

本研究は応用を念頭に置かない自然科学の基礎研究の範疇に入るものであり、したがってこの項目には特記すべき内容をもたない。強いて述べるなら、「mRNA の選択的除去機構」の発見は、所属する東京大学大学院理学系研究科のホームページで紹介しているのに加えて、より噛み砕いた形でテレビ・ラジオの NHK ニュースでも取り上げられたので、自然科学への青少年・社会の関心を多少なりとも高める意味があったかもしれない。また本研究の成果は将来いつか、減数分裂の不具合による染色体異常の発生の防止や、栽培植物の育種技法の改良に貢献していくと思われるが、それはまだ夢物語を大きく抜けない段階である。

あえて付言すれば、本研究とは切り離れた一般論であるが、純粋な基礎科学の研究課題に対して、この設問項目は適切であるとは思えない。学術的に大変優れた研究成果であっても、理学の研究はほとんどがこの項目では低い評価しか得られないであろう。今後もこのような調査を継続される予定であればぜひご一考願いたい。

#### **(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長状況**

当該特別推進研究には代表者以外に5名の若手研究者が研究分担者として参加した。各人(身分は当時)のその後の状況を記述する。

渡辺嘉典助教授：

研究期間の5年間を通して研究分担者であった渡辺助教授は、平成16年に東京大学分子細胞生物学研究所の教授に昇任した。その後、当該特別推進研究において得られた染色体の還元分配機構についての成果を発展させる形で研究を続けている。分裂酵母および動物細胞の染色体分配について重要な研究成果を数多く発表しており、平成17年度には新規の特別推進研究の代表者として採択されるなど、高度の研究活動を進めている。

杉本亜砂子助手：

研究を開始した平成11年から3年間研究分担者を続けた杉本助手は、平成13年に理化学研究所発生・再生科学総合研究センターの発生ゲノミクス研究チーム・チームリーダーに採用され(1年間は東京大学と兼務)、平成14年からは理化学研究所を本務として研究グループを率いている。当該特別推進研究で行っていた線虫ゲノムの網羅的解析を発展させる研究プロジェクトを進めており、線虫の発生過程における細胞極性決定機構や、微小管の編成について国際的に評価される成果を挙げている。平成19年度に新設され、極めて競争率の高かった科研費若手研究Sに採択されており、線虫の発生ゲノミクスにつき活発に研究を行っている。

田仲加代子助手：

英国マンチェスター大学博士研究員から助手に着任し、当該特別推進研究の最終年度にあたる平成15年度の研究分担者を務めた田仲助手は、平成18年の11月に英国レスター大学の独立講師の職に採用された。研究室のセットアップには苦勞もあったようであるが、英国の研究グラントの獲得に成功し、また学生も研究室に配属されて、細胞分裂における中心体の役割の解明を目指す研究室の活動が軌道に乗りだしたところである。

辛島健助手：

平成14・15年度において、杉本助手の後任の形で研究分担者を務め、線虫の減数分裂の解析を担当した辛島健助手(現職名：助教)は、現在も研究室の一員である。自己が獲得した科研費若手Bなどにより、線虫の生殖系列細胞の研究を継続している。転出を考えているが、30代後半の研究者が直面している昨今のアカデミックポジション不足の厳しい現状により実現をみていない。

山下朗助手：



平成12年度から4年間研究分担者であった遺伝子実験施設の山下助手（現職名：助教）もやはり現職に留まっている。自己の科研費若手Bによる研究を進めるとともに、当該特別推進研究に引き続いて研究代表者が平成16年から開始した特別推進研究「減数分裂における制御機構」においても研究分担者を務め、分裂酵母における減数分裂研究の総まとめを目指すこの特別推進研究の中心的な推進力として重要な役割を果たしてくれている。山下助教も30代後半であり、独立ポジションの獲得を目指しているが、まだ実現していない状況にある。