

平成26年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価用〕

◆記入に当たっては、「平成26年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成26年4月25日現在

研究代表者 氏名	山本 正幸	所属研究機関・ 部局・職 (研究期間終了時)	東京大学・大学院理学系研究 科・教授
研究課題名	減数分裂における制御機構		
課題番号	16002010		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 山本 正幸（東京大学・大学院理学系研究科・教授） 連携研究者 山下 朗（東京大学・大学院理学系研究科・助教） 佐藤 政充（東京大学・大学院理学系研究科・助教）		

【補助金交付額】

年度	直接経費
平成16年度	81,900 千円
平成17年度	57,500 千円
平成18年度	47,300 千円
平成19年度	53,500 千円
平成20年度	42,700 千円
総計	282,900 千円

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

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)~(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

特別推進研究において分裂酵母を対象とする解析から得られた主要な成果には次のようなものがあった。(1)「選択的除去」と呼ぶ、減数分裂のための mRNA を体細胞分裂期に特異的に分解する機構の発見、(2)減数第二分裂に必要とされる Mes1 タンパク質は、サイクリンの分解を抑制する因子であることの解明、(3) TOR キナーゼ複合体 TORC1 と TORC2 のサブユニット構成の同定と、それらが有性生殖に対して抑制と促進の対照的な働きをすることの解明。これらの成果に立脚するその後の研究で、次のような新知見が明らかになっている。

(1)の「選択的除去」 mRNA 分解機構については、特別推進研究において、ヌクレアーゼ複合体 exosome が分解マシナリーであり、標的 mRNA はその 3'末端にポリ A 配列が付加される必要があることを突き止めていた。その後の研究で、選択的除去に必要なポリ A 付加を行うのは、一般の mRNA にポリ A をつける酵素であって、RNA 分解誘導に特化したポリ A 付加複合体の TRAMP 複合体ではないこと、付加されたポリ A 鎖にはポリ A 結合タンパク質 Pab2 が結合し、選択的除去の引き金因子 Mmi1 タンパク質と協同して exosome を呼び込むと考えられることなど、選択的除去の分子機構の概要を明らかにした。一方、除去される減数分裂特異的 mRNA には Mmi1 が結合する標的領域 (DSR と命名) があることを特別推進研究で解明していたが、DSR の解析を進めた結果、DSR 活性の基礎となる、Mmi1 に親和性のある 4 種の 6 塩基の配列を見だし、それらが複数寄り集まることで強い DSR 活性が生じてくることを証明した。さらに、減数分裂開始スイッチのタンパク質である Mei2 と結合して点状構造を作り、Mmi1 タンパク質を引きつけ不活性化する役割をもつ meiRNA の長い 3'テイル部分に、これらの 6 塩基配列が多数存在することが明らかとなった。このことから、meiRNA が Mmi1 タンパク質をおびきよせる疑似餌のような役割を果たして選択的除去を解除するという減数分裂開始の制御機構を提案した。

(2)に関連して、Mes1 の欠損ほど強く減数第二分裂を抑制しないが、欠損すると第二分裂の正常な進行が阻害される Spo5 タンパク質の機能を解析し、Spo5 はサイクリンの mRNA に結合して第二分裂期に必要なサイクリン量の確保に寄与していることを明らかにした。一方、Cuf2 タンパク質は第二分裂後にサイクリンを完全分解するために必要な因子であり、それが欠損すると第三分裂様の異常な分裂が起こることを発見した。さらに Mei2 タンパク質が果たす減数分裂開始機構における役割を詳しく追究する過程で、Mei2 活性に影響する新たな因子として、RNA polymerase II の C-terminal domain (pol II CTD)がもつ 7 アミノ酸残基リピート中の Ser-2 をリン酸化するキナーゼ CTDK-I を同定した。Mei2 と CTDK-I の関係を分析し、mei2 遺伝子の主要な転写因子 Ste11 の発現誘導に CTDK-I が必要なことを明らかにした。加えて、窒素源飢餓から CTDK-I による pol II CTD Ser-2 のリン酸化に至る過程に、ストレスに応答する Sty1 MAP キナーゼ経路が介在していることを解明し、活性化した Mei2 が Sty1 MAP キナーゼ経路に正のフィードバックシグナルを与える可能性も明らかにした。

(3) 特別推進研究の中で、分裂酵母が動物細胞と類似した TOR キナーゼ制御システムをもち、外界の情報に応じて細胞の生育、大きさ、寿命などの生理状態を制御する TOR キナーゼの働きの解析に適した有利な実験系であることを明らかにした。その後の研究で、減数分裂開始スイッチの Mei2 タンパク質は栄養状態がよいときには TORC1 に依存するリン酸化を受け、分解が促進されて活性が抑えられることを明らかにした。

上述の 3 点に加えて、分裂酵母の減数分裂に関して次のような新しい発見に至っている。

(4-1) モータータンパク質ダイニンの軽中鎖をコードする mRNA が選択的除去の対象であることを見いだした。ダイニン軽中鎖が欠失すると、重鎖の場合と同じく、減数分裂時に見られる核の周期的往復運動が抑えられ、相同組換えの頻度が大きく低下し、減数分裂を正しく完了できない細胞の割合が増加した。

(4-2) 動物細胞と異なり、体細胞分裂でも減数分裂でも核膜が崩壊しない分裂酵母において、減数第二分裂の一時期にだけ核膜の透過性が増大し、核と細胞質の隔離が消失することを見いだした。その際、前胞子膜形成のための小胞輸送が引き金となって核膜の性質が変化していることが分かった。

(4-3) 分裂酵母の減数第二分裂において、紡錘体の形成を阻害しても染色体分配が進行することを見いだした。このとき、紡錘極体 (SPB) から構築が始まる前胞子膜が、複製した紡錘極体を分離し、さらにそこに結合した染色体を両極に分離させていた。染色体分配機構の進化を考える上で興味深い発見と考えられる。

(4-4) 体細胞分裂期には紡錘極体の構成因子に変化は認められないが、減数第一分裂前期には複数の構成因子が紡錘極体から離脱し、第一分裂開始の直前に再結集してくる現象を発見した。この過程には Polo キナーゼが関係していた。この特異な現象は、紡錘極体の過剰複製を抑制するための仕組みと考えられた。

(4-5) 特別推進研究において選択的除去の中心因子として発見した Mmi1 が、減数分裂特異的遺伝子領域に RNA 干渉因子を呼び込み、条件的ヘテロクロマチンを形成させる役割をもつことが明らかとなった。

(4-6) Mmi1 活性を抑える Mei2-meRNA 複合体は、減数分裂前期に相同染色体を極めて強く結びつける pairing center として機能し、非コード RNA である meiRNA がその中心的機能を担うことが明らかとなった。

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（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

論文発表

1. M. Sato, N. Okada, Y. Kakui, M. Yamamoto, M. Yoshida and T. Toda: Nucleocytoplasmic transport of Alp7/TACC organizes spatiotemporal microtubule formation in fission yeast. **EMBO Rep.** 10, 1161-1167 (2009).
2. I. Fujita, A. Yamashita and M. Yamamoto: Contribution of dynein light intermediate and intermediate chains to subcellular localization of the dynein-dynactin motor complex in *Schizosaccharomyces pombe*.: **Genes Cells** 15, 359-372 (2010).
3. S. Yamanaka, A. Yamashita, Y. Harigaya, R. Iwata and M. Yamamoto: Importance of polyadenylation to the selective elimination of meiotic mRNAs in growing *S. pombe* cells. **EMBO J.** 29, 2173-2181 (2010).
4. K. Arai, M. Sato, K. Tanaka and M. Yamamoto: Nuclear compartmentalization is abolished during fission yeast meiosis. **Curr. Biol.** 20, 1913-1918 (2010).
5. Y. Otsubo and M. Yamamoto: TOR and sexual development in fission yeast. **The Enzymes** 27, 229-250 (2010).
6. M. Yamamoto: The selective elimination of messenger RNA underlies the mitosis-meiosis switch in fission yeast. **Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.** 86, 788-797 (2010).
7. K. Nakano, M. Toya, A. Yoneda, Y. Asami, A. Yamashita, N. Kamasawa, M. Osumi and M. Yamamoto: Pob1 ensures cylindrical cell shape by coupling two distinct rho signaling events during secretory vesicle targeting. **Traffic** 12, 726-739 (2011).
8. Y. Kakui, M. Sato, K. Tanaka and M. Yamamoto: A novel fission yeast mei4 mutant that allows efficient synchronization of telomere dispersal and the first meiotic division. **Yeast** 28, 467-479 (2011).
9. Y. Sukegawa, A. Yamashita and M. Yamamoto: The fission yeast stress-responsive MAPK pathway promotes meiosis via the phosphorylation of Pol II CTD in response to environmental and feedback cues. **PLoS Genet.** 7, e1002387 (2011).
10. S. Okamoto, M. Sato, T. Toda and M. Yamamoto: SCF ensures meiotic chromosome segregation through a resolution of meiotic recombination intermediates. **PLoS One** 7, e0030622 (2012).
11. T. Akera, M. Sato and M. Yamamoto: Interpolar microtubules are dispensable in fission yeast meiosis II. **Nat. Commun.** 3, 695 (2012).
12. A. Yamashita, Y. Shichino, H. Tanaka, E. Hiriart, L. Todeschini, A. Vavasseur, D.-Q. Ding, Y. Hiraoka, A. Verdel and M. Yamamoto: Hexanucleotide motifs mediate recruitment of the RNA elimination machinery to silent meiotic genes. **Open Biol.** 2, 120014 (2012).
13. C. Funaya, S. Samarasinghe, S. Pruggnaller, M. Ohta, Y. Connolly, J. Müller, H. Murakami, A. Gallert, M. Yamamoto, D. Smith, C. Antony and K. Tanaka: Transient structure associated with the spindle pole body directs meiotic microtubule reorganization in *S. pombe*. **Curr. Biol.** 22, 562-574 (2012).
14. M. Ohta, M. Sato and M. Yamamoto: SPB components are reorganized during fission yeast meiosis. **Mol. Biol. Cell** 23, 1799-1811 (2012).
15. D.-Q. Ding, K. Okamasa, M. Yamane, C. Tsutsumi, T. Haraguchi, M. Yamamoto and Y. Hiraoka: Meiosis-specific non-coding RNA mediates robust pairing of homologous chromosomes in meiosis. **Science** 336, 732-736 (2012).
16. E. Hiriart, A. Vavasseur, L. Touat-Todeschini, A. Yamashita, B. Gilquin, E. Lambert, J. Perot, Y. Shichino, N. Nazaret, C. Boyault, J. Lachuer, D. Perazza, M. Yamamoto and A. Verdel: Mmi1 RNA surveillance machinery directs RNAi complex RITS to selective meiotic genes in fission yeast. **EMBO J.** 31, 2296-2308 (2012).
17. A. Nakashima, Y. Otsubo, A. Yamashita, T. Sato, M. Yamamoto and F. Tamanoi: Psk1, an AGC kinase family member in fission yeast, is directly phosphorylated and controlled by TORC1 and functions as S6 kinase. **J. Cell Sci.** 125, 5840-5849 (2012).
18. Y. Otsubo and M. Yamamoto: Signaling pathways for fission yeast sexual differentiation at a glance. **J. Cell Sci.** 125, 2789-2793 (2012).
19. Y. Aoi, K. Arai, M. Miyamoto, Y. Katsuta, A. Yamashita, M. Sato and M. Yamamoto: Cuf2 boosts the transcription of APC/C activator Fzr1 to terminate the meiotic division cycle. **EMBO Rep.** 14, 553-60 (2013).
20. A. Yamashita, Y. Fujita and M. Yamamoto: Proper microtubule structure is vital for timely progression through meiosis in fission yeast. **PLoS One** 8, e65082 (2013).
21. Y. Kakui, M. Sato, N. Okada, T. Toda and M. Yamamoto: Microtubules and Alp7-Alp14 (TACC-TOG) reposition chromosomes before meiotic segregation. **Nat. Cell Biol.** 15, 786-796 (2013).
22. Y. Nakase, M. Nakase, J. Kashiwazaki, T. Murai, Y. Otsubo, I. Mabuchi, M. Yamamoto, K. Takegawa and T. Matsumoto: The fission yeast \square arrestin-like protein Any1 is involved in TSC-Rheb signaling and the regulation of amino acid transporters. **J. Cell Sci.** 126, 3972-3981 (2013).
23. A. Yamashita, T. Takayama, R. Iwata and M. Yamamoto: A novel factor Iss10 regulates Mmi1-mediated selective elimination of meiotic transcripts. **Nucleic Acids Res.** 41, 9680-9687 (2013).
24. M. Arata, M. Sato, A. Yamashita and M. Yamamoto: The RNA-binding protein Spo5 promotes meiosis II by regulating cyclin Cdc13 in fission yeast. **Genes Cells** 19, 225-238 (2014).
25. Y. Otsubo, A. Yamashita, H. Ohno and M. Yamamoto: *S. pombe* TOR complex 1 activates the ubiquitin-proteasomal degradation of the meiotic regulator Mei2 in cooperation with Pat1 kinase. **J. Cell Sci.** in press (2014).
26. N. Okada, T. Toda, M. Yamamoto and M. Sato: CDK-dependent phosphorylation of Alp7-Alp14 (TACC-TOG) promotes its nuclear accumulation and spindle microtubule assembly. **Mol. Biol. Cell** in press (2014).

国際会議の招待講演

The Fifth International Fission Yeast Meeting, 2009年10月, Tokyo, Japan

Gordon Research Conference on Meiosis, 2010年6月, New London, U.S.A.

The Sixth UK-Japan Cell Cycle Workshop, 2011年4月, Windermere, U.K.

The Sixth International Fission Yeast Meeting, 2011年6月, Boston, U.S.A. (研究グループに対する招待、山下が発表)

Gordon Research Conference on Meiosis, 2012年6月, New London, U.S.A.

The Seventh International Fission Yeast Meeting, 2013年6月, London, U.K. (研究グループに対する招待、青井が発表)

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（続き）**(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）**

科学研究費助成事業（基盤研究（S））

研究課題：分裂酵母における減数分裂の制御機構

研究期間：平成21年度～平成25年度

研究費総額：211,250千円（うち直接経費 162,500千円）

(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

研究代表者自身の研究の発展で生み出された新たな発見・知見の代表的なものは次のようにまとめられる。

（1）選択的除去を受ける減数分裂特異的 mRNA 上の標的領域 DSR には、Mmi1 が親和性をもつ特定の 6 塩基配列が 5 回以上繰り返すクラスターが存在していることを明らかにした。

（2）減数分裂の進行に必要な非コード RNA である meiRNA の 3' 尾部領域にはこの 6 塩基の標的配列が多数存在し、Mmi1 を集結させる役割をもつことを見出した。

（3）減数分裂期のサイクリンの合成・分解システムについて解析を深め、第二分裂に備えたサイクリンの蓄積には Spo5 タンパク質が必要なこと、第二分裂後の完全分解には Cuf2 タンパク質が必要なことを見出した。特に、Cuf2 が欠けた細胞では、分解を免れ残存したサイクリンによって減数分裂の「第三分裂」とも言うべき異常な分裂が引き起こされることを明らかにした。

（4）富栄養条件下で活性化した分裂酵母の TORC1 複合体は、窒素源飢餓に応答する遺伝子の発現を抑えることに加え、減数分裂の開始因子で接合の増強にも働く Mei2 タンパク質をリン酸化してその分解を促進しており、Mei2 を介しても有性生殖に抑制的に機能していることを解明した。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

当特別推進研究の成果を背景に、他の研究者が加わって発展しつつある次のような研究分野がある。我々は RNA 結合タンパク質 Mmi1 を減数分裂特異的 mRNA の選択的除去因子として発見した。その後米国 NIH の Shiv Grewal のグループは、細胞増殖時に減数分裂特異的遺伝子領域に出現する条件的ヘテロクロマチンの形成に Mmi1 が不可欠な役割を持つことを見出した(Zofall et al., Science 335, 2012)。我々もフランスの若手研究者 Andre Verdel のグループと共同研究を進め、この条件的ヘテロクロマチン形成には Mmi1 に加えて RITS (RNA-induced Transcription Silencing) RNAi 複合体が関与することを明らかにした(Hiriart et al. 発表論文 12)。京都大学石川冬木教授らも同様の研究成果を得ており(Tashiro et al., Genes Cells 18, 2013)、Oxford 大学の Lidia Vasiljeva ら(Shah et al., Genes Dev 28, 2014)が関連した研究成果を発表するなど、条件的ヘテロクロマチン形成のエピジェネティクス研究に新しい潮流が生まれようとしている。

また、我々が研究材料を提供し解析を手助けした大阪大学平岡泰教授のグループの研究によって、Mei2-meiRNA 複合体が形成される第二染色体上の meiRNA 遺伝子座位が、減数分裂の特徴的なイベントである相同染色体対合の開始点(pairing center)のひとつとして機能していること、この対合を誘導する際の中心的機能は Mei2 タンパク質ではなく非コード RNA の meiRNA が担っていることが明らかとなった(Ding et al., 発表論文 15)。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Y. S. Huang, T. Karashima, M. Yamamoto and H. Hamaguchi: Molecular-level investigation of the structure, transformation, and bioactivity of single living fission yeast cells by time- and space-resolved Raman spectroscopy. <i>Biochemistry</i> 44, 10009-10019 (2005).	ラマン分光により分裂酵母細胞の核、ミトコンドリア、隔壁などの細胞小器官の構造と消長を可視化し、呼吸活性に連動する特徴的なリン脂質のラマンバンドを明らかにした。	112
2	Y. Harigaya, H. Tanaka, S. Yamanaka, K. Tanaka, Y. Watanabe, C. Tsutsumi, Y. Chikashige, Y. Hiraoka, A. Yamashita and M. Yamamoto: Selective elimination of messenger RNA prevents an incidence of untimely meiosis. <i>Nature</i> 442, 45-50 (2006).	分裂酵母の減数分裂に必要な一群の遺伝子の mRNA は、栄養増殖中の細胞で発現されるが「選択的除去」と名付けた急速な分解を受けていることを明らかにし、この現象に関わる主要因子 Mmi1 と、それが結合する mRNA 上の部位 DSR を同定した。	86
3	T. Matsuo, Y. Otsubo, J. Urano, F. Tamanoi and M. Yamamoto: Loss of the TOR kinase Tor2 mimics nitrogen starvation and activates the sexual development pathway in fission yeast. <i>Mol. Cell. Biol.</i> 27, 3154-3164 (2007).	分裂酵母の TOR キナーゼ複合体 TORC1 を構成する Tor2 が欠損すると、細胞は窒素源飢餓で誘導されるのと同様の遺伝子発現パターンを示し、周囲に栄養があっても有性生殖過程に入ることを見出した。	78
4	Y. Huang, T. Karashima, M. Yamamoto, T. Ogura and H. Hamaguchi: Raman spectroscopic signature of life in a living yeast cell. <i>J. Raman Spectroscopy</i> 35, 525-526 (2004).	物理化学と細胞生物学を融合させる試みとして、ラマン分光法により分裂酵母細胞を観察する技法の開発に取り組み、増殖中の細胞から特徴的な波長のラマンバンドを検出した。	68
5	J. Urano, T. Sato, T. Matsuo, Y. Otsubo, M. Yamamoto and F. Tamanoi: Point mutations in TOR confer Rheb-independent growth in fission yeast and nutrient-independent mammalian TOR signaling in mammalian cells. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 104, 3514-3519 (2007).	Rheb は TOR キナーゼの活性化因子である。分裂酵母における Rheb タンパク質 Rheb1 は生育に必須であるが、Rheb1 なしで生育を可能にする Tor2 の活性化型突然変異を単離して性格付けを進めるとともに、動物細胞で対応する変異を作製した。	61
6	A. Yamashita, M. Sato, A. Fujita, M. Yamamoto and T. Toda: The roles of fission yeast Ase1 in mitotic cell division, meiotic nuclear oscillation and cytokinesis checkpoint signaling. <i>Mol. Biol. Cell</i> 16, 1378-1395 (2005).	微小管を束ねる力をもつ Ase1 を欠く突然変異株では、生育は可能であるが核や隔壁の位置に異常が生じ、分裂期の紡錘体が不安定で細胞質分裂も異常となり、結果的に二倍体化や染色体喪失が起こった。	59
7	D. Izawa, M. Goto, A. Yamashita, H. Yamano and M. Yamamoto: Fission yeast Mes1p ensures the onset of meiosis II by blocking degradation of cyclin Cdc13p. <i>Nature</i> 434, 529-533 (2005).	分裂酵母の減数第二分裂に不可欠な因子として知られていた Mes1 が、タンパク質分解に働くユビキチンリガー後期促進因子(APC/C)の活性化を阻害し、第二分裂誘導に必要なサイクリン量を確保する機能を果たしていることを突き止めた。	43
8	Y. Harigaya and M. Yamamoto: Molecular mechanisms underlying the mitosis-meiosis decision. <i>Chromosome Res.</i> 15, 523-537 (2007).	我々が発見した減数分裂特異的な mRNA の選択的除去現象を中心に、これまでに解明された体細胞分裂から減数分裂への切り替えの分子機構を概説した。	35
9	Y. Kimata, M. Trickey, D. Izawa, J. Gannon, M. Yamamoto and H. Yamano: A mutual inhibition between APC/C and its substrate Mes1 required for meiotic progression in fission yeast. <i>Dev. Cell.</i> 14, 446-454 (2008).	Mes1 タンパク質がユビキチンリガーである後期促進因子(APC/C)の基質となり、同じく基質であるサイクリンの分解を競合的に阻害していることを明らかにした。	31
10	T. Niccoli, A. Yamashita, P. Nurse and M. Yamamoto: The p150-Glued Ssm4p regulates microtubular dynamics and nuclear movement in fission yeast. <i>J. Cell Sci.</i> 117, 5543-5556 (2004).	分裂酵母のダイナクチンサブユニットである Ssm4 は有性生殖時に合成が誘導され、微小管構造の再構成に寄与し、接合管の伸長や接合後の核の細胞内往復運動に不可欠な因子であることを明らかにした。	23

【研究期間終了後に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	S. Yamanaka, A. Yamashita, Y. Harigaya, R. Iwata and M. Yamamoto: Importance of polyadenylation to the selective elimination of meiotic mRNAs in growing <i>S. pombe</i> cells. <i>EMBO J.</i> 29, 2173-2181 (2010).	選択的除去を受ける減数分裂特異的 mRNA はポリアデニル化される必要があり、付加されたポリ A 配列に結合した Pab2 タンパク質と DSR 領域に結合した Mmi1 が協同して RNA 分解装置を活性化していることを示した。	38
2	D.-Q. Ding, K. Okamasa, M. Yamane, C. Tsutsumi, T. Haraguchi, M. Yamamoto and Y. Hiraoka: Meiosis-specific non-coding RNA mediates robust pairing of homologous chromosomes in meiosis. <i>Science</i> 336, 732-736 (2012).	減数分裂特異的 mRNA の選択的除去因子 Mmi1 の活性を抑える Mei2-meiRNA 複合体が、減数分裂前期には相同染色体の対合を開始させる pairing center として働き、その中心的機能を担うのは非コード RNA の meiRNA であることを解明。	21
3	A. Yamashita, Y. Shichino, H. Tanaka, E. Hiriart, L. Todeschini, A. Vasseur, D.-Q. Ding, Y. Hiraoka, A. Verdel and M. Yamamoto: Hexanucleotide motifs mediate recruitment of the RNA elimination machinery to silent meiotic genes. <i>Open Biol.</i> 2, 120014 (2012).	選択的除去を受ける mRNA の DSR 領域には特定の 6 塩基配列がクラスターで存在し、meiRNA の 3' 尾部にはこの標的配列が多数存在して Mmi1 をおびき寄せる疑似餌の役割を果たしていることを見出した。	13
4	Y. Sukegawa, A. Yamashita and M. Yamamoto: The fission yeast stress-responsive MAPK pathway promotes meiosis via the phosphorylation of Pol II CTD in response to environmental and feedback cues. <i>PLoS Genet.</i> 7, e1002387 (2011).	RNA polymerase II CTD の Ser-2 をリン酸化するキナーゼ CTDK-I が有性生殖開始のための主要転写因子の遺伝子 <i>stell1</i> の発現誘導に必要なこと、窒素源飢餓から CTD リン酸化に至る過程にストレスに応答する MAP キナーゼ経路が介在することを解明した。	12
5	M. Yamamoto: The selective elimination of messenger RNA underlies the mitosis-meiosis switch in fission yeast. <i>Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.</i> 86, 788-797 (2010).	減数分裂特異的 mRNA の選択的除去現象の発見に至った経緯を中心に、減数分裂分子機構についての著者のこれまでの研究をまとめた総説。	11
6	K. Nakano, M. Toya, A. Yoneda, Y. Asami, A. Yamashita, N. Kamasawa, M. Osumi and M. Yamamoto: Pob1 ensures cylindrical cell shape by coupling two distinct rho signaling events during secretory vesicle targeting. <i>Traffic</i> 12, 726-739 (2011).	細胞形態に関係する因子として以前に同定した Pob1 タンパク質が、アクチンが介在する小胞輸送とエクソシストによる小胞の係留の両者に働きかけて、分裂酵母の桿状形態を維持していることを解明した。	11
7	E. Hiriart, A. Vasseur, L. Touat-Todeschini, A. Yamashita, B. Gilquin, E. Lambert, J. Perot, Y. Shichino, N. Nazaret, C. Boyault, J. Lachuer, D. Perazza, M. Yamamoto and A. Verdel: Mmi1 RNA surveillance machinery directs RNAi complex RITS to selective meiotic genes in fission yeast. <i>EMBO J.</i> 31, 2296-2308 (2012).	細胞増殖時に減数分裂特異的遺伝子領域に出現する条件的ヘテロクロマチンの形成に、選択的 mRNA 除去因子 Mmi1 および RNAi に関与する RITS 複合体が寄与することを明らかにした。	10
8	K. Arai, M. Sato, K. Tanaka and M. Yamamoto: Nuclear compartmentalization is abolished during fission yeast meiosis. <i>Curr. Biol.</i> 20, 1913-1918 (2010).	分裂酵母の体細胞分裂では核膜は崩壊せず核質と細胞質は常に区分されている。しかし減数第二分裂の後期に入る時点では核膜の透過性が一過的に増大し、核質と細胞質が混じり合った。前胞子膜形成のための小胞輸送がこの現象に関与していた。	9
9	C. Funaya, S. Samarasinghe, S. Pruggnaller, M. Ohta, Y. Connolly, J. Müller, H. Murakami, A. Grallert, M. Yamamoto, D. Smith, C. Antony and K. Tanaka: Transient structure associated with the spindle pole body directs meiotic microtubule reorganization in <i>S. pombe</i> . <i>Curr. Biol.</i> 22, 562-574 (2012).	減数分裂開始時に起こる大幅な微小管構造の再編成において、紡錘極体の減数分裂特異的な構成因子である Hrs1/Mcp6 タンパク質が新規微小管重合中心として働くことを明らかにした。	9
10			

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

当該研究は基礎学術研究のため、成果が実用化されるというような社会への還元はないが、減数分裂制御についての新しい仕組み（選択的 mRNA 除去機構）の発見の際には重要な学術成果としてプレス発表を行った（論文は Nature 誌に Article として発表：上記[研究期間中に発表した論文] No.2）。その結果、NHK ニュースに取り上げられて TV 報道されるなど、いくつかのメディアで紹介された。その後も平成 24 年の東京大学退職時までには研究室ホームページを開設し、また総説の執筆などにより研究成果の社会への公開を図ってきた。

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）

(当時のポジション)

(現在のポジション)

助教／講師

英国 Leicester 大学 Lecturer

助教

自然科学研究機構 基礎生物学研究所 特任准教授

助教

早稲田大学 先進理工学部 生命医科学科 准教授

(平成 24 年文部科学大臣表彰・若手研究者賞受賞)

大学院生

東京大学 新領域創成科学研究科 特任研究員

大学院生

英国 Cambridge 大学 Postdoc Fellow

大学院生

米国 Colorado 大学 Postdoc Fellow

大学院生

慶応義塾大学 医学部 助教

大学院生

自然科学研究機構 基礎生物学研究所 特別協力研究員

大学院生

特許庁 国家公務員