

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14日現在

研究代表者 氏名	渡邊 嘉典	所属研究機関・ 部局・職 (研究期間終了時)	東京大学・分子細胞生物学研究所・ 教授
研究課題名	染色体の均等分裂と還元分裂の違いを作る分子機構		
課題番号	17002014		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 渡邊 嘉典（東京大学・分子細胞生物学研究所・教授）		

【補助金交付額】

年度	直接経費
平成17年度	88,300 千円
平成18年度	89,830 千円
平成19年度	61,600 千円
平成20年度	50,200 千円
総計	289,930 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。

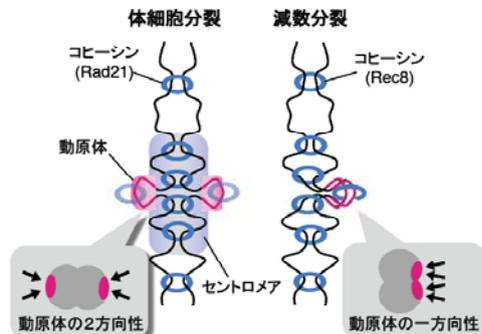
(1) 研究の概要

(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。)

動原体の一方方向性を制御する分子機構、相同染色体組み換えの染色体分配への意義、シュゴシンの機能について以下のような発展が見られた。

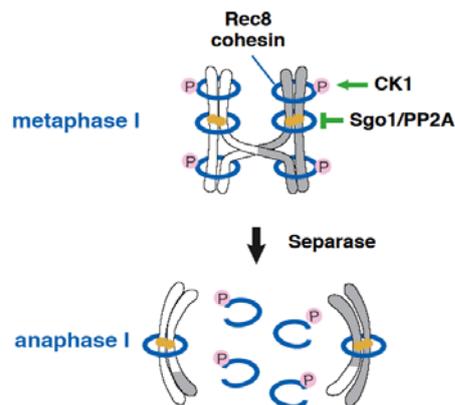
＜動原体の一方方向性の決定がセントロメア中央領域の接着によって決まっていることを証明＞

我々が新規に開発したセントロメア中央領域の接着を直接可視化する系を用いて、姉妹染色分体が同じ方向へ分配される減数第一分裂（還元分裂）において欠損をもつ変異株のセントロメア中央領域の接着を調べ、動原体の方向性との関連を調べた。一連の実験により、我々が提唱してきた「セントロメア中央領域の接着が動原体の空間配置（ジオメトリ）さらにはその方向性を規定する」という革新的な仮説を、分裂酵母において決定的に証明することができた (*Nature* 458, 852-858, 2009) (上図)。



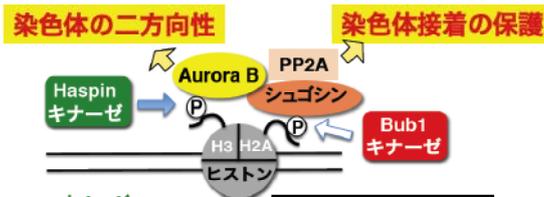
＜動原体の一方方向性の制御因子 Moa1 のセントロメア局在化機構＞

Moa1 は、減数第一分裂の動原体の一方方向性を確立する因子である。Two-hybrid により結合する因子を検索した結果、保存された動原体因子 CENP-C タンパク質が単離された。これまで分子機能がよく分かっていなかった保存された動原体タンパク質 CENP-C の機能が明らかになった (*Dev. Cell* 17, 334-343, 2009)。さらにこの結果をもとに、動物細胞で CENP-C との相互作用因子を検索することにより、動物の Moa1 の機能的なホモログが得られ、現在その機能を解析中である。また、その過程で、哺乳動物の減数分裂の染色体の対合に必要な新規テロメア結合タンパク質を複数同定し、テロメア主導の染色体運動においても明らかにした (*J. Cell Biol.* 2012, *Nature Cell Biol.* 2014)。



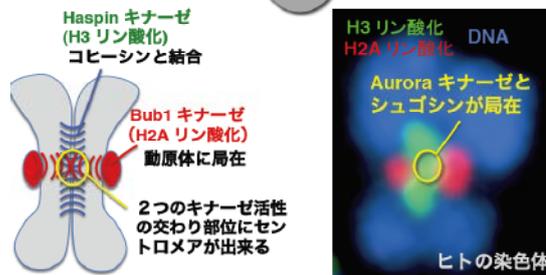
＜相同染色体ペアリング機構および組み換えによる一方方向性結合を保証する機構を解明＞

減数分裂では、相同染色体のペアリングが起きるが、それが染色体接着因子コヒーシンに依存していることを明らかにした (*Genes Dev.* 2014)。また、相同染色体間の組み換えによる物理的結合（キアズマ）は、動原体とスピンドル微小管の結合に応じた相同染色体の間の張力を生み出し、染色体が正しく分かれるために必須の役割をもつ。我々は、キアズマによる張力の発生によって相同染色体のセントロメアのオーロラキナーゼの局在が変化し、その結果、一方方向性の動原体と微小管の結合が安定化されることを明らかにした (*Dev. Cell* 2011)。



＜シュゴシン・PP2A（脱リン酸化酵素）複合体が、コヒーシン保護において拮抗するキナーゼの同定＞

以前の研究から、シュゴシンは、PP2A をセントロメアに局在化させることによりコヒーシンを保護していることが分かっていた。今回、これと拮抗するキナーゼがカゼインキナーゼ (CK1) であることを明らかにし、シュゴシンの接着保護機構の全貌が明らかになった (*Nature Cell Biol.* 2010) (中図)。



＜シュゴシンのセントロメア局在機構と ICS ネットワークの発見＞

シュゴシンは、脱リン酸化酵素 PP2A を呼び込むことによって、染色体の接着を守る。今回、シュゴシンは、これとは独立に染色体の二方向性を規定するオーロラキナーゼと複合体を形成して、染色体のセントロメアに局在することを明らかにした (*Genes Dev.* 2010, *Nature* 2010)。このとき、動原体に局在する Bub1 キナーゼと、染色体ペアの接着部位に局在する Haspin キナーゼのヒストンのリン酸化が空間的に交わった部位にセントロメアが形成されることを明らかにした。このセントロメア形成機構を ICS (インナーセントロメア・シュゴシン) ネットワークと命名した (下図)。本研究は、染色体のセントロメアという場が空間的にどのように規定されるかという生物学の根本的な問題を解決した (*Science* 2010, *Science* 2010, *Nature Cell Biol.* 2012)。

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。）

研究期間終了後 2009 年より、論文発表 22 報（下記）、国際会議への招待講演 19 回（略）の研究発表を行った。

- 1, Sakuno, T., Tada, K., and Watanabe, Y. Kinetochores geometry defined by cohesion within the centromere. *Nature* 458, 852-858 (2009)
- 2, Tanaka, K., Chang, H.L., Kagami, A., and Watanabe, Y. CENP-C functions as a scaffold for effectors with essential kinetochores functions in mitosis and meiosis. *Dev. Cell* 17, 334-343 (2009)
- 3, Takemoto, A., Maeshima, K., Ikehara, T., Yamaguchi, K., Murayama, A., Imamura, S., Imamoto, N., Yokoyama, S., Hirano, T., Watanabe, Y., Hanaoka, F., Yanagisawa, J., and Kimura, K. The chromosomal association of condensin II is regulated by a noncatalytic function of PP2A. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 16, 1302-1308 (2009)
- 4, Kawashima, S.A., Yamagishi, Y.*, Honda, T.*, Ishiguro, K., and Watanabe, Y. Phosphorylation of H2A by Bub1 prevents chromosomal instability through localizing shugoshin. *Science* 327, 172-177 (2010)
- 5, Ishiguro, T., Tanaka, K., Sakuno, T., and Watanabe, Y. Shugoshin-PP2A counteracts Casein Kinase 1-dependent cleavage of Rec8 by separase. *Nat. Cell Biol.* 12, 500-506 (2010)
- 6, Lister L.M., Kouznetsova A., Hyslop L.A., Kalleas D., Pace S.L., Barel J.C., Nathan A., Floros V., Adelfalk C., Watanabe Y., Jessberger R., Kirkwood T.B., Höög C., and Herbert M. Age-related meiotic segregation errors in Mammalian oocytes are preceded by depletion of cohesin and Sgo2. *Curr. Biol.* 20,1511-1521 (2010)
- 7, Tanno Y., Kitajima T.S., Honda, T., Ando Y., Ishiguro K., and Watanabe, Y. Phosphorylation of mammalian Sgo2 by Aurora B recruits PP2A and MCAK to centromeres. *Genes Dev.* 22, 2639-2644 (2010)
- 8, Tsukahara, T., Tanno, Y., and Watanabe, Y. Phosphorylation of the CPC by Cdk1 promotes chromosome bi-orientation. *Nature* 467, 719-723 (2010)
- 9, Yamagishi, Y.*, Honda, T.*, Tanno Y., and Watanabe, Y. Two histone marks establish the inner centromere and chromosome bi-orientation. *Science* 330, 239-243 (2010)
- 10, Kahyo, T., Iwaizumi, M., Shinmura, K., Matsuura, S., Nakamura, T., Watanabe, Y., Yamada, H., and Sugimura, H. A novel tumor-derived SGOL1 variant causes abnormal mitosis and unstable chromatid cohesion. *Oncogene* 30, 4453-4463 (2011)
- 11, Matsuda A, Ogawa M, Yanai H, Naka D, Goto A, Ao T, Tanno Y, Takeda K, Watanabe Y, Honda K, Taniguchi T. Generation of mice deficient in RNA-binding motif protein 3 (RBM3) and characterization of its role in innate immune responses and cell growth. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 411, 7-13 (2011)
- 12, Ishiguro, K., Kim, J., Fujiyama-Nakamura, S., Kato, S., and Watanabe, Y. A new meiosis-specific cohesin complex implicated in the cohesin code for homologous pairing. *EMBO rep.* 12, 267-275 (2011)
- 13, Tada, K., Susumu, H., Sakuno, T., and Watanabe, Y. Condensin association with histone H2A shapes mitotic chromosomes. *Nature* 474, 477-483 (2011)
- 14, Sakuno, T., Tanaka, K., Hauf, S., and Watanabe, Y. Repositioning of Aurora B promoted by chiasmata ensures sister chromatid mono-orientation at meiosis I. *Dev. Cell* 21, 534-545 (2011)
- 15, Kagami, A., Sakuno, T., Yamagishi, Y., Ishiguro, T., Tsukahara, T., Shirahige, K., Tanaka, K., and Watanabe, Y. Acetylation regulates monopolar attachment at multiple levels during meiosis I in fission yeast. *EMBO rep.* 12, 1189-1195 (2011)
- 16, Yamagishi, Y. and Watanabe, Y. Cell Biology: cohesin ring exit gate revealed. *Curr. Biol.* 22, R958-R959 (2012).
- 17, Yamagishi, Y., Yang, C-H., Tanno, Y., and Watanabe, Y. Mps1/Mph1 phosphorylates the kinetochores protein KNL1/Spc7 to recruit SAC components. *Nat. Cell Biol.* 14, 746-752 (2012)
- 18, Morimoto, A., Shibuya, H., Zhu, X., Kim, J., Ishiguro, K., Han, M., and Watanabe, Y. A conserved KASH domain protein associates with telomeres, SUN1, and dynactin during mammalian meiosis. *J. Cell Biol.* 198, 165-172 (2012)
- 19, Watanabe, Y. Geometry and force behind kinetochores orientation: lessons from meiosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 13, 370-382 (2012)
- 20, Yamagishi, Y., Sakuno, T., Goto, Y., and Watanabe, Y. Kinetochores composition and its function: lessons from yeasts. *FEMS Microbiol Rev* 38, 185-200 (2014).
- 21, Shibuya, H., Ishiguro, K., and Watanabe, Y. The TRF1-binding protein TERB1 promotes chromosome movement and telomere rigidity in meiosis. *Nat. Cell Biol.* 16, 145-156 (2014)
- 22, Ishiguro K-I., Kim, J., Shibuya, H., Hernández-Hernández, A., Suzuki, A., Fukagawa, T., Shioi, G., Kiyonari, H., Li, X. C., Schimenti, J., Höög, C., and Watanabe, Y. Meiosis-specific cohesin mediates homolog recognition in mouse spermatocytes. *Genes Dev.* 28, 594-607 (2014)

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

・特別推進研究（文部科学省）平成21年度から24年度「ゲノム伝達の中核にある染色体動原体の方向性を決める分子機構」総額 298,900 千円

・特別推進研究（文部科学省）平成25年度から29年度「保存された染色体分配の制御機構」総額 416,600 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

染色体の分配機構の分子機構の解析を突き進めてきた結果、次の発見、知見が得られた。

1) 高齢出産がダウン症のリスクを上げることは古くから知られているが、その分子機構については長い間不明であった。我々を含めた当該分野の研究者の研究により、染色体の接着を制御する因子、コヒーシンとシュゴシンが、減数分裂の染色体分配において必須の機能を果たしていることが分かってきた。さらに、高齢マウスの卵の中でこれらの因子が減弱していること、さらに染色体の接着が減弱し、減数第一分裂の染色体分配が異常になることが判明した。これらの知見は、ダウン症などの出生異常の原因を分子レベルで理解するうえで大きな進展といえる。

2) 悪性がんは、人に死をもたらす最も重篤な病気といえる。がん細胞の出現およびその悪性化の段階で、染色体分配が不安定化することが知られているが、その分子機構については不明である。我々の染色体の二方向性の制御（複製された染色体が反対方向に均等に分配されるには、分裂中期で染色体が反対方向から伸びたスピンドル微小管により捉えられることが重要である。特別推進研究を通じて、我々が見出したシュゴシタンパク質は、まさに染色体の二方向性の制御を担っている中心因子であることが明らかになった。さらに、最近になって、がん細胞が染色体分配を不安定化する過程で、シュゴシンの局在を‘緩める’ことが起きていることが分かった（未発表データ）。本研究の発展上に、悪性がん細胞を標的とした治療薬の開発の可能性が見えてきた。

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）

生命の誕生に近い時代の生き物は、無性的に自己複製を繰り返すことによって増殖していたと考えられる。真核生物は、その出現後しばらくして、二つの個体の遺伝情報を混合させる有性生殖およびそれに伴う減数分裂機構を獲得し、それにより爆発的な進化を成し遂げ、酵母からヒトに至る多種多様な生命を地球上に生み出してきた。しかし、この長い生命の歴史の過程で有性生殖を失った真核生物がほとんど存在しないことから、減数分裂機構の解明は、真核生物そのものの根元的な理解につながる、生物学の最重要研究課題の一つであるといえる。

本特別推進研究を始めるに当たって、減数分裂過程では、染色体接着因子コヒーシン Rec8 が動原体の一方向性を確立する上で必須の役割を果たしており、さらに我々が発見した Moa1 がセントロメア中央領域のコヒーシン Rec8 と協調して働くことを明らかにし、*Cell* 誌に依頼され分野を総括する総説を発表した(*Cell* 2005)。その後、本特別推進研究およびその後の研究により、「セントロメア中央領域の接着が動原体の空間配置（ジオメトリ）さらにはその方向性を規定する」という革新的な仮説を生みだし、自らの手でそれを証明することが出来た(*Nature* 2009)。我々の研究は、すべての生き物での研究を先行する独自の研究成果として国際的に高く評価された。一方、酵母で確立してきた減数分裂の染色体分配の制御機構の保存性をマウスを使った実験により証明するには、多くの困難をともなったが、ついにマウスの Moa1 ホモログを見出し、その解析においてすでにいくつかの大きな進展が見られている。したがって、動原体の方向性を制御する分子機構の研究においては、世界を先導している立場にあるといえる。

我々は、体細胞分裂期の染色体の解析から、2つのヒストンのリン酸化が空間的に交わった部位にセントロメアが形成されそこにシュゴシンとオーロラキナーゼが局在することを発見し(2010年の*Science*論文2報と*Nature*論文1報)、このセントロメア形成機構をICS(インナーセントロメア・シュゴシン)ネットワークと命名した。ICSネットワークは染色体の分配方向の決定に本質的な働きをもつことは自明であり、その制御機構の研究は今後も集中して推進していく必要がある。また、我々のコンデンシンの局在制御機構の研究は、染色体の形と分離の時空間制御について根本的な理解を与え、動原体が二方向性結合を確立する過程でコンデンシンが重要な機能を担っていることを示した(*Nature* 2011)。ヒトの培養細胞を用いた実験によりこの発見の保存性および重要性を証明する必要がある。これら、最近の一連の研究成果は、国際的に高い評価を得るに至り、依頼されて総説にまとめた(*Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2012)。

我々の研究は、染色体分配の分子機構の根本的な理解に迫る基礎研究であるが、これががん細胞の産生機構あるいはダウン症の原因を理解する上で、本質的に重要となってくることを予見しうる結果を得ている。マウスを使った実験から、高齢のマウスでコヒーシンおよびシュゴシンの局在が低下することにより染色体分配の間違いが頻繁に起きるようになるという結果を発表している。また、がん細胞で染色体分配の間違いが多いことの一般的な理由が、我々が見出したICSネットワークの機能低下にあることを示唆する結果を得ている。このように、染色体分配の問題は医学的な重要問題の解明に直結する可能性がでてきた。

以上、本研究課題は、染色体分配のときの動原体の方向性制御という生物学の根本問題にチャレンジするものであり、その成果の学術上の意義・インパクトは計り知れない。医学的には、がん細胞の出現機構の解明および生殖医療への波及効果をもたらすことが十分期待される。

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	Kitajima TS, Sakuno T, Ishiguro K, Iemura S, Natsume T, Kawashima SA, Watanabe Y. Shugoshin collaborates with protein phosphatase 2A to protect cohesin. <i>Nature</i> . 441, 46-52 (2006)	コヒーシンの染色体からの解離には、コヒーシンのリン酸化が必須であることが分かっていた。シュゴシンがどのような機構でこの解離を防いでいるのかわからなかった。本研究で、シュゴシンは脱リン酸化酵素 PP2A と協調的に働くことによりコヒーシンのリン酸化を防いでいることを明らかにした。	293
2	Kitajima TS, Hauf S, Ohsugi M, Yamamoto T, Watanabe Y. Human Bub1 defines the persistent cohesion site along the mitotic chromosome by affecting Shugoshin localization. <i>Curr. Biol</i> . 15, 353-359 (2005)	ヒトの細胞において、シュゴシンが染色体接着の保護に働いていることを最初に明らかにした。また、シュゴシンの局在が Bub1 キナーゼによって制御されていることも明らかにした。	187
3	*Lee, J., *Kitajima, T.S., Tanno, Y., Yoshida, K., Morita, T., Miyano, T, Miyake, M., and Watanabe, Y. Unified mode of centromeric protection by shugoshin in mammalian oocytes and somatic cells. <i>Nat Cell Biol</i> . 10, 42-52 (2008)	分裂酵母で見つかったシュゴシンは減数分裂のセントロメアの接着保護に働く因子である。本論文では、哺乳動物でも保存されたシュゴシンが、生殖細胞でセントロメアの接着に働くことを明らかにした。	115
4	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. <i>Nature</i> 442, 45-50 (2006)	分裂酵母の減数分裂開始機構について、転写産物の特異的な分解制御が明らかになった。	106
5	Kawashima, S.A., Tsukahara, T., Langeegger, M., Hauf, S., Kitajima, T.S. and Watanabe, Y. Shugoshin enables tension-generating attachment of kinetochores by loading Aurora to centromeres. <i>Genes Dev</i> . 21, 420-435 (2007)	分裂酵母には、2つのシュゴシン Sgo1, Sgo2 があり、Sgo1 は減数分裂特異的に染色体の接着の保護に働くが、Sgo2 の機能は不明であった。本論文では、Sgo2 がオーロラキナーゼをセントロメアに局在化させることにより、染色体の2方向性を制御していることを明らかにした。	103
6	Yamagishi, Y., Sakuno, T., Shimura, M., and Watanabe, Y. Heterochromatin links to centromeric protection by recruiting shugoshin. <i>Nature</i> 455, 251-255 (2008)	本研究でヘテロクロマチンは、セントロメアに染色体接着因子コヒーシンの保護因子シュゴシンを局在化させる機能をもつことを明らかにした。この機構は、分裂酵母の減数分裂過程で働くのみならず、ヒトの体細胞分裂過程にも寄与していることを明らかにした。	90
7	Watanabe, Y. Shugoshin: guardian spirit at the centromere.(review) <i>Curr Opin Cell Biol</i> . 17, 590-595 (2005)	我々のグループによるシュゴシンの発見から、その後の機能解析につて、網羅的に説明した総説。	85
8	Hauf, S. and Watanabe, Y. Kinetochores orientation in mitosis and meiosis. <i>Cell</i> 119, 317-327 (2005)	酵母からヒトにいたる、体細胞分裂と減数分裂の動原体の方向性の制御機構を概説した。特に、体細胞分裂期には動原体の方向が二方向性であるのに対し、減数分裂期には一方向性になること、また減数第一分裂の後期にセントロメアの接着が維持されることが特徴として見られることを述べた。また、方向性の制御にオーロラキナーゼが重要な働きをすることも述べた。	81
9	Yokobayashi S, Watanabe, Y. The kinetochores protein Moa1 enables cohesion-mediated monopolar attachment at meiosis I. <i>Cell</i> . 123, 803-817 (2005)	分裂酵母の減数分裂特異的な新規動原体タンパク質 Moa1 が、染色体接着因子 Rec8 の機能を活性化することにより、動原体の一方向性を規定することを示唆した。	81
10	Hauf, S., Biswas A., Langeegger, M., Kawashima, S.A., Tsukahara, T., and Watanabe, Y. Aurora controls sister kinetochores mono-orientation and homolog bi-orientation in meiosis-I. <i>EMBO J</i> . 26, 4475-4486 (2007)	本論文では、減数分裂の相同染色体の分配において、オーロラキナーゼが本質的な役割をはたしていることを明らかにした。	58

【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	Kawashima, S.A., Yamagishi, Y.*, Honda, T.*, Ishiguro, K and Watanabe, Y. Phosphorylation of H2A by Bub1 prevents chromosomal instability through localizing shugoshin. <i>Science</i> 327, 172-177 (2010)	染色体分配を制御する Bub1 キナーゼが細胞内のどのようなタンパク質をリン酸化することによって、正確な染色体分配を保証しているのか、その分子機構については多くが謎に包まれていた。本研究で、Bub1 はセントロメア近傍のヒストン H2A のリン酸化を介してシュゴシンの局在制御をしていることを明らかにした。	132
2	Yamagishi, Y.*, Honda, T.*, Tanno Y. and Watanabe Y. Two histone marks establish the inner centromere and chromosome bi-orientation. <i>Science</i> 330, 239-243 (2010)	染色体のセントロメアが、染色体上に広く存在するヒストン複合体のリン酸化によって決まることを明らかにした。すなわち、オーロラキナーゼ複合体が、シュゴシンというタンパク質と協調して、ヒストン複合体の構成因子である H2A と H3 の特異的なアミノ酸のリン酸化を直接認識してセントロメアに局在することを突き止めた。	120
3	Tsukahara, T., Tanno, Y. and Watanabe Y. Phosphorylation of the CPC by Cdk1 promotes chromosome bi-orientation. <i>Nature</i> 467, 719-723 (2010)	細胞周期を制御する CDK が染色体の方向性の制御にも効いていることを明らかにした。また、分裂酵母を用いて明らかにしたこれらの機構が、ヒトの細胞でも保存されていることを証明した。	70
4	Sakuno, T., Tada, K. and Watanabe, Y. Kinetochore geometry defined by cohesion within the centromere. <i>Nature</i> 458, 852-858 (2009)	セントロメアの接着によって動原体の方向性が決められることを明らかにした。すなわち、減数分裂のときは2つの染色体の動原体の中に埋もれた DNA をコヒーシスが接着することにより、動原体が同じ方向に向くように規定しており、体細胞分裂では、この接着を積極的にはがすことにより、反対方向の動原体を構築することを明らかにした。	67
5	Tada K, Susumu H, Sakuno T, Watanabe Y. Condensin association with histone H2A shapes mitotic chromosomes. <i>Nature</i> 474, 477-483 (2011)	本論文は、コンデンシンが、分裂期キナーゼ Aurora B によってリン酸化されることにより、染色体上に均一に分布するヒストン H2A に結合し、その結果、染色体の時空間的な形態の変化を引き起こすことを明らかにしている。	49
6	Yamagishi Y, Yang CH, Tanno Y, Watanabe Y. MPS1/Mph1 phosphorylates the kinetochore protein KNL1/Spc7 to recruit SAC components. <i>Nat Cell Biol.</i> 14, 746-752 (2012)	Bub1 キナーゼは ICS ネットワークの最上流に機能するが、動原体への局在機構が分かっていなかった。本研究により、Mph1 が動原体タンパク質 Spc7 をリン酸化することにより、Bub1 の Spc7 への結合が促進され、Bub1 が動原体に局在することが分かった。	42
7	Tanaka, K., Chang, H.L., Kagami, A. and Watanabe, Y. CENP-C functions as a scaffold for effectors with essential kinetochore functions in mitosis and meiosis. <i>Dev Cell.</i> 17, 334-343 (2009)	減数分裂の動原体の一方方向化に機能する Moa1 の局在機構を調べ、保存された動原体タンパク質 CEN-P が Moa1 を局在化していることが分かった。	40
8	Tanno Y, Kitajima T.S., Honda, T., Ando Y., Ishiguro K.-i. and Watanabe Y. Phosphorylation of mammalian Sgo2 by Aurora B recruits PP2A and MCAK to centromeres. <i>Genes Dev.</i> 22, 2639-2644 (2010)	ヒトシュゴシン Sgo2 は、オーロラ B によってリン酸化されることで染色体の接着の維持に必要なプロテインホスファターゼ PP2A および染色体の整列に必要な分裂期セントロメアキネシン (MCAK) との親和性を高め、これらの因子をセントロメアへと局在化させる働きがあることが分かった。	38
9	Ishiguro, T., Tanaka, K., Sakuno, T. and Watanabe, Y. Shugoshin-PP2A counteracts Casein Kinase 1-dependent cleavage of Rec8 by separase. <i>Nat Cell Biol.</i> 12, 500-506 (2010)	シュゴシンは、PP2A をセントロメアに局在化させることによりコヒーシンを保護していることが分かっていた。今回、これと拮抗するキナーゼがカゼインキナーゼ (CK1) であることを明らかにし、シュゴシンの接着保護機構の全貌が明らかになった。	38
10	Watanabe Y. Geometry and force behind kinetochore orientation: lessons from meiosis. <i>Nat Rev Mol Cell Biol.</i> 13, 370-82. (2012)	染色体の分配の方向がどのような分子機構によって決められるか、最近の研究の進展を概説した。体細胞分裂では、姉妹動原体が反対方向から捉えられ、減数分裂では同じ方向から捉えられる。この動原体の捉えられる方向を決める過程で、動原体の構造に起因する配向と微小管結合による張力が重要な役割を果たすことを提言している。	18

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。）

新聞掲載

- ・ 生殖細胞の細胞分裂 カギ握るたんぱく質発見
(日経産業新聞 2005. 12. 2)
- ・ 減数分裂の必須たんぱく質 ダウン症・不妊症解明へ
(日刊工業 2005. 11. 29)
- ・ 生殖細胞分裂で重要たんぱく質 東大などのチーム発見
(日本経済新聞 2005. 12. 2)
- ・ 生殖細胞分裂 カギ握るたんぱく質発見 不妊症など原因究明に道
(化学工業新聞 2005. 12. 2)
- ・ 「減数分裂」に必要なたんぱく質 東大教授ら発見 不妊症など原因究明に光
(読売新聞 2005. 12. 7)
- ・ 均等分裂、仕組み解明 東大、ダウン症研究に道
(日経産業新聞 2009. 4. 17)
- ・ 染色体を動かす“動原体”方向づけのメカニズム -渡邊・東大教授ら解明-
(科学新聞 2009. 4. 24)
- ・ 染色体の分裂一部解明
(朝日新聞 2009. 5. 1)
- ・ 染色体の分配制御仕組みを発見
(毎日新聞 2009. 12. 1)
- ・ 染色体分配の基本原理の解明
(朝日新聞 2013. 3. 21)
- ・ 染色体分配の基本原理の解明
(読売新聞 2013. 3. 21)
- ・ 生殖細胞への関与物質特定
(日経産業新聞 2014. 3. 11)

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。）

Silk Hauf

Friedrich Miescher Laboratory, Group Leader 2005～2013

Virginia Tech, Assistant Professor 2014～

北島智也

EMBL ハイデルベルク 2007～2011

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター染色体分配研究チームリーダー 2012～

田中晃一

京都大学 京都大学 微生物科学寄附研究部門 特任准教授 2010～

横林しほり

スイス Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research 研究員 2006～2011

京都大学 iPS 細胞研究所 研究員 2012～

川島茂裕

ロックフェラー大学 2009～2011

東京大学大学院薬学系研究科 ERATO グループリーダー 2012～

塚原達也

東京大学大学院理学系研究科 助教 2011～

丹野悠司

東京大学 分子細胞生物学研究所 助教 2010～

山岸有哉

東京大学 分子細胞生物学研究所 助教 2011～2012

ロックフェラー大学 2013～

多田健志

東京大学 分子細胞生物学研究所 助教 2012～2013

石黒伸茂

東京大学 分子細胞生物学研究所 助教 2012～