

領域略称名：細胞増殖制御
領域番号：525

平成24年度科学研究費補助金
「特定領域研究」に係る研究成果等の報告書

「細胞周期フロンティア——増殖と分化関連」

(領域設定期間)
平成19年度～平成23年度

平成24年6月

領域代表者 東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授・岸本 健雄

目次

1. 研究領域の目的及び概要	1
2. 研究領域の設定目的の達成度	2
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	3
4. 主な研究成果	4
5. 研究成果の取りまとめの状況	10
6. 研究成果の公表の状況	11
7. 研究組織と各研究項目の連携状況	26
8. 研究費の使用状況	31
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	32
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	33
11. 総括班評価者による評価の状況	34

1. 研究領域の目的及び概要

研究領域名：「細胞周期フロンティア——増殖と分化相関」（略称：細胞増殖制御）

研究期間：平成19年度～23年度

領域代表者所属・職・氏名：東京工業大学・教授・岸本健雄

補助金交付額（直接経費）：H19/209,200千円；H20/336,900千円；H21/373,200千円；
H22/365,500千円；H23/314,300千円；総計/1,599,100千円

領域の目的

多細胞体制の形成と維持において、細胞の増殖と分化は、最終的には相容れない。細胞の増殖は、典型的には培養系で見られるような繰り返し続く体細胞増殖と、発生過程で見られるような最終的には細胞分化に至る様々な増殖とに大別される。これらの種々のタイプの細胞増殖は、それぞれが特異的な制御下にあるため、従来、個別に研究されてきた。しかし、これらは本来、増殖と分化の相関のもとに一括して解析される必要があり、近年の細胞周期制御の研究の目覚ましい進展は今やそれを可能にしている。そこで本領域では、細胞周期制御を鍵として、増殖相と分化相の相関の分子基盤について統合的な理解に達することを目的とした。

領域の概要

本領域では、「発生の細胞周期制御」（第1班、研究項目A01）と「細胞周期の基本制御と解析システム」（第2班、研究項目A02）を二本の柱として研究を遂行した。第1班では、種々の動物細胞を対象として細胞周期制御を発生の時空間軸の中におき、発生過程に応じて変遷し最終的には停止に至る細胞周期の制御機構を解明しようとした。一方、第2班では、哺乳類培養体細胞と酵母という体細胞基本増殖系を対象として、サイクルし続ける細胞周期の制御機構の詳細を究めようとした。それとともに、発生系での研究（第1班）と基本増殖系での研究（第2班）の間で相互フィードバックを図り、細胞周期制御を共通の基盤として、増殖と分化の相関の分子背景の解明を目指した。

そのために、5ヵ年計画で、計画研究班において集中的かつ効率的に研究を推進するとともに、公募研究を加えて研究の更なる展開と人材の発掘・育成を期した。

構成員数としては、計画班の第1班は研究代表者6名、分担者3名；第2班は研究代表者4名、分担者3名で発足した。第2年度（H20年度）に公募班員として42名を採択し、総勢58名の陣容で領域前半期の研究を推進した。領域第4年度（H22年度）には、計画班研究分担者を1名増員するとともに、公募班員を刷新して45名を採択し、総勢62名で領域後半期の研究を開始した。最終年度（H23年度）には、重複制限（「最先端・次世代研究開発支援プログラム」等）での辞退により、総勢50名で領域としての研究を完遂した。5ヵ年間での領域への参画者の実数は、総勢91名に及んだ。

なお、中間評価は平成21年10月と平成22年9月に受け、どちらの場合も、評価結果はA（最高評点；現行のまま推進すればよい）であった。

期待した効果

本領域の研究は、細胞周期制御因子について新規局面（新規の細胞周期制御因子、既知の細胞周期制御因子についての新規の機能や調節）を切り開くとともに、細胞増殖と細胞分化の両分野を横断する細胞周期研究のフロンティアを創成することを期した。

2. 研究領域の設定目的の達成度

本領域で得られた具体的な研究成果は、以下のように集約できる： 始原生殖細胞の減数分裂移行、受精にかかわる細胞周期停止とその解除、初期胚における細胞分裂と発生運命／神経分化との関係、心筋細胞の増殖・分化制御、幹細胞の機能維持および分裂・分化制御、分化した神経細胞における細胞周期制御因子の機能、一次繊毛の形成を介した分化状態と細胞周期制御系との連関、細胞極性と細胞周期制御系との連関、増殖と分化を規定する転写因子、増殖・分化相での異なる染色体接着制御など。

これらは、「増殖と分化の統合的理解」の観点からは、下記のように位置づけられる（「4. 主な研究成果」の項に添付の図も参照）。

1. 増殖と分化の相反（二律背反性）について

（1）増殖と分化が二律背反である事象については、その分子機構を詳細に明らかにした。その中で、細胞周期制御関連因子の「二重機能性」（同じ細胞周期制御関連因子が増殖制御に関わる一方、他方では分化制御にも関わるという「二面性」；これまでの報告書では「バイプレイヤー性」と称してきたが、種々の誤解のおそれを排除するために、用語を変更した）の例を数多く発見したことは、特筆すべき成果である。

（2）そればかりではなく、二律背反の関係にない事象（増殖と分化が同時に亢進もしくは同時に抑制される）の存在を複数示すことができたのも、非常に大きな成果である。これは、従来の通念に再考を促すものでもある。

（3）増殖と分化が二律背反にあるか否かは、組織や発生時期に強く依存すると総括される。例えば、ある組織では増殖活性がその組織の分化因子を阻害し、他の組織では逆に活性化する、など下流シグナルの反応性の違いで規定されると考えられる。この違いの実体は何であるかは極めて興味深く、今後、取り組むべき重要な課題を提出した。

2. 増殖と分化の接点とした、細胞周期制御について

（1）現実に生きた細胞内における細胞周期制御への理解が格段に深まり、多くの新たな知見を得た。こうした細胞種や発生時期をふまえた上での情報の蓄積は、今後も細胞周期制御をプローブとして増殖と分化の相関を理解する上で、必須の基盤情報となる。

（2）細胞分裂の方向と増殖相・分化相の決定の相関、分裂方向決定のメカニズムの発見は、細胞周期制御と増殖・分化を強固にリンクする成果である。

3. 上述の概観は、本領域の実施によって初めて得られたものである。従来、これらの研究はもっぱら個別になされていたため、その共通点や相違点に強く意を払うことがなかった。しかし、本領域の設定により、集約的な研究と強固かつ広範な共同研究がなされ、全体像を浮き彫りにすることができた。

4. 本領域への実参加者数は91名で、公募班への応募者数は前期／約200名、後期／約250名であった。この人数規模からも、本領域の設定は、増殖と分化の両分野を横断した細胞周期研究を先導する上で、時宜を得ていたといえる。本領域に参画した若手研究者にとって、キャリア・アップへのサポートともなりえたに違いない。

以上から、本領域の設定目的は十分に達成されたと考えている。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況

全体としては、5ヶ年間にわたって、領域の研究は順調に推進できたとの思いである。敢えて問題点を挙げれば以下の二点があり、しかるべく対応した。

(1) 中間評価の評価結果はAではあったが、そのコメントにおいて、「増殖と分化の相関を統合的に理解するために、領域全体の方向性を明確にする必要がある」との指摘を受けた。

そこで、細胞周期制御に立脚した本領域ならではの、独自の新規概念「増殖と分化の両局面における、細胞周期制御因子の「バイプレイヤー性」(つまり、細胞周期制御因子は増殖制御だけでなく、分化制御にも関わる；本成果報告書では、用語を「二重機能性」に改めた)を提唱し、それによって、領域としての今後の方向性を明確にした。それとともに、全班員に対して、領域の目指すところを再確認した。

これにより、班員の研究がより多彩に展開し、最終的には、「増殖と分化の二律背反機構」についての理解が深まる一方で、他方では、「二律背反の関係」ではない新規局面(増殖と分化の同時亢進もしくは同時抑制)も判明させることができ、増殖と分化の相関をより統合的に理解できるようになった。

(2) 領域メンバーの流動性は、当初の予想を越えていた。すなわち、公募班員はその約2/3が前期と後期で入れ替わり、さらに、「新学術領域」計画研究や「最先端・次世代研究開発支援プログラム」への採択により相当数(14名)の班員が途中辞退した。そこで、途中辞退者には、“班友”として領域との繋がり(班会議での研究発表や、研究連携)を継続するように要請した。大部分のメンバーがそれに応じてくれた結果、領域の活性には影響を受けず、むしろ、これらの流動性は領域の拡がりに貢献したと考えている。

4. 主な研究成果

領域発足半ばで、増殖と分化の二律背反性の分子機構を詳細に解析する中から「細胞周期制御関連因子が増殖と分化の両局面において機能する（二重機能性）」という本領域独自のプラットフォームが形成された。さらに、二律背反性の関係にない局面も多々判明し、増殖と分化の統合的理解は大きく進んだ。

<研究項目 A01：発生の細胞周期制御>

本研究項目では、種々の動物細胞を対象として、発生過程に応じて細胞周期制御を基軸として細胞増殖と分化の相関を探究した。主な研究成果は以下の通りである。

(1) 生殖細胞／減数分裂

始原生殖細胞の減数分裂への移行は脱 DNA メチル化を伴う。マウスの始原生殖細胞での脱 DNA メチル化が(自己)複製依存的か、非依存的かは長らく不明であったが、複製依存的であることを示した(関)。マウス生殖幹細胞株を用い、生殖幹細胞は増殖因子により減数分裂移行が抑制される一方、レチノイン酸を介した転写制御により細胞自律的に減数分裂が誘導されることを明らかにした(中馬)。また、マウス精子幹細胞の自己複製と分化の制御に関しては、精子幹細胞の自己複製維持に Ras/Cyclin D2 が関わっていること、そのシグナルの活性がセミノーマの元となる癌幹細胞への変化を引き起こすこと、Cdk 阻害因子(p21 と p27)が自己複製と分化の制御に関わることを示した(篠原美都)。

動物の成熟未受精卵は動物種によって異なった減数分裂の段階で停止するが、この停止には一般的に古典的な Mos-MEK-MAPK-Rsk 経路が関わっている。ヒトデ未受精卵は(第二減数分裂直後の)G1 期で停止するが、この停止は、Mos-MEK-MAPK の直下で、Rsk を介した経路による S 期抑制と、Rsk を介さない経路による M 期抑制の両方によって実現され、前者では Rsk が Cdc45 の染色体積載を抑制し、後者では MAPK が Cyclin A、B の合成を抑制することが示された(岸本)。また、Rsk は未受精卵のアポトーシスを抑制する(千葉)。一方、ツメガエル未受精卵は第二減数分裂中期(Meta-II)で停止するが、この停止では、Rsk が APC/C(E3 ユビキチンリガーゼ)の阻害因子である Emi2(別称 Erp1)を安定化および活性化することで APC/C を阻害し、Meta-II 停止を引き起こすことが判明した(岸本・佐方)。更に、Emi2 は通常 Cdk1/Plk1 によってその安定性と活性(APC/C との阻害的結合)が負に制御されているが、Mos/Rsk によるリン酸化で PP2A がリクルートされ、これが Cdk1/Plk1 によるリン酸化に拮抗することで Emi2 を安定化・活性化させる、という詳細な Emi2 制御(Meta-II 停止)の分子機構を明らかにした(佐方)。

(2) 初期胚細胞／形態形成

分裂停止した未受精卵は、受精による卵内 Ca^{2+} 濃度の一過的な上昇で分裂停止が解除され、盛んな分裂(卵割)のあとに組織・器官形成を行なう。ショウジョウバエ卵では、受精による減数分裂再開に Ca^{2+} 依存性ホスファターゼであるカルシニューリンの活性化が必須であり、これには GSK-3 β による Sarah(カルシニューリン調節因子)のリン酸化が関与していることを示した(相垣)。ヒトデ卵では、受精のカルシウム刺激による Mos/MAPK 経路の遮断には Mos の分解のみならず、MEK ホスファターゼの活性化も関わっており、雌雄前核の融合には間期に起こる低レベルの Cdk1-Cyclin B の活性が必要であることが判明した(岸本)。またホヤ卵では、受精後の細胞分裂回数が細胞の発生運命と深く関わっているが、両者が共通に、組織タイプごとに発現が開始する組織特異的転写因子(Brachyury など)によって制御されていることが示された(西田)。

ツメガエル胚では、転写因子 FoxM1 が中期胚遷移後に予定神経領域に特異的に発現

し、Cdk1 の正の制御因子(Cdc25B や Cyclin B3 など)の転写を介して、神経前駆細胞の 1、2 回の分裂を引き起こすこと、及びこの分裂(M 期進行)が神経分化に必須であることを明らかにし、細胞分裂と神経分化の密接な関係を示した(佐方)。一方マウスでは、細胞増殖と分化の統合的な理解を目指し、両者間の相互作用の分子機構の一端を明らかにした。すなわち、発生過程の心筋細胞では、Cdk4-Cyclin D1 が心筋分化因子 GATA4 のリン酸化・分解を誘起し、増殖を促進させることで分化を阻害する一方、Jumonji の発現下では Cdk4-Cyclin D1-GATA4 経路が抑制されることで分化が起こることが示された(竹内)。また、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)の遺伝子欠損マウスでは、骨格筋転写因子 MyoD や Cyclin D1、D3 等の発現増加がみられ、MMP 活性が骨格筋系細胞の分化、増殖制御の双方に関与することが示された(服部)。さらに、神経細胞の増殖相から分化相への移行が DNA メチル化で制御されていることが示された(味岡)。

ショウジョウバエでは、分化と増殖に関与する転写コリプレッサー Ebi が、AP-1 と複合体を形成することでアポトーシス関連遺伝子の発現を抑制し、感覚細胞の長期生存維持に働いていることを示した(津田)。一方、マウス大脳形成過程における増殖・分化と細胞死との関わりでは、アポトーシス実行因子カスパーゼの活性化を生体胚可視化システムで解析し、細胞死が神経管の閉鎖に重要な役割を果たすことを示した(山口)。

(3) 胚性・組織幹細胞

幹細胞は未分化であり、組織幹細胞は総じて静止期にあるが、必要に応じて増殖し、非対称分裂を介して分化する。マウスの組織幹細胞では、ユビキチン化酵素 Fbxw7 と Cdk 阻害因子 p57 が静止期維持に必須であり、幹細胞機能(未分化性の維持)に重要な役割を果たすことが示された(中山敬一)。胚性幹細胞(ES)では、ES 細胞特異的転写補助因子 UTF1 は増殖制御には関与していないが、Nucleostemin が増殖・生存の維持に必要なことが判明した(奥田)。また、ES 細胞において増殖制御を担う転写因子 LRH1 と未分化/分化制御を担う Oct3/4 が、転写制御因子 Dax1 を介してクロストークすることが示された(小出)。さらに、これまで Geminin は細胞増殖と分化に直接関与するとされてきたが、ES 細胞や骨髄幹細胞においては、Geminin が DNA 複製や DNA 損傷の制御を介して分化を制御していることが判明した(中山啓子)。

マウス大脳皮質神経幹細胞においては、Wnt シグナルが N-myc を介して増殖と分化を同時に促進する一方、p57 はそれらを同時に抑制することが判明し、この幹細胞では増殖と分化が総体的に制御されていると判明した(平林)。一方、同様なマウス脳上皮神経幹細胞の非対称分裂では、細胞極性軸と細胞分裂軸の一致により非対称分裂が成立するという従来のモデルと異なり、分裂軸と上皮極性は直交しており、一方の娘細胞が完全な上皮構造を獲得することによって幹細胞機能を保持することが判明した(松崎)。

マウス造血幹細胞では、その活性を支持する細胞内因子としてポリコーム複合体 1 を初めて同定すると共に、ポリコーム複合体 1 と造血幹細胞の増殖因子として知られている Hoxb4 が共に Geminin に対する E3 ユビキチンリガーゼとして機能することを示し、造血幹細胞の活性・増殖制御における Geminin の役割をはじめ明らかにした(瀧原)。また、同じ造血幹細胞において、APC/C の活性化因子 Cdh1 が遺伝毒性ストレスに対応してそのプールサイズを調節することが判明した(國仲)。

(4) 分化細胞/老化細胞

一般に分化した細胞の増殖性は非常に低く、多核化した細胞種も少なくない。また、細胞の老化は DNA 損傷などによって引き起こされるが、これは癌抑制の主要な経路と

考えられている。ショウジョウバエでは、雄附属腺細胞が Mud/NuMA による中心紡錘体形成の抑制によって二核化し、分化状態に至ることが示された(山口・安達)。また、マウスの付着細胞や皮膚基底細胞では、チロシンキナーゼ ABL1 が LGN/NuMA を介して分裂軸を制御し、後者ではその娘細胞の増殖・分化を振り分けることを示した(豊島)。

マウス神経細胞では、分裂が停止しているにも関わらず、様々な細胞周期制御因子が様々な神経活動・機能に関与していることが判明した。まず、神経細胞内での Cdk5/p35 の細胞質局在の分子機構(Cdk5 の核外移行とそのサブユニット p35 のミリスチル化)を明らかにし、興奮・非興奮時の CaMK II の活性化・不活性化の仕組みとして、Cdk5 による CaMK II の活性化抑制および CaMK II による Cdk5 の活性制御というクロストークを見出した(久永)。また、Cdk5 や p27 が神経細胞のロコモーション移動や成熟に必須の役割を果たすことを個体レベルで示した(川内)。さらに、mitotic kinase の一つである Aurora-A が神経細胞の軸索伸展や遊走に必須であることを示した(広常)。

細胞老化は個体に備わった発癌防御機構の一つとされる。しかし、Ras 遺伝子の活性化変異と高脂肪食による肝癌では、間質線維芽細胞の stellate 細胞に(p16^{INK4a} や p21^{Cip} の発現を伴う)細胞老化を起こしているが、stellate 細胞の除去によって肝癌形成が抑制されることから、stellate 細胞の細胞老化がむしろ肝癌形成に重要なことが示された(大谷)。

「増殖と分化の間の統合的理解」への貢献

細胞周期制御を基軸として、発生における増殖と分化の制御機構が様々な局面で明らかになった。まず、動物未受精卵の分裂停止およびその解除の分子機構が詳細に解明され(岸本、佐方、相垣)、その後の細胞分裂(増殖)による発生運命や神経分化の制御機構も明確に示された(西田、佐方)。心筋細胞や骨格筋系細胞では、細胞周期関連因子と分化因子の相互作用が見出され、細胞増殖と分化の具体的な制御機構が提示された(竹内、服部)。一方、幹細胞においては、様々な細胞周期制御因子や転写因子による静止期維持や増殖・分化制御の分子機構が示され(中山、奥田、篠原、瀧原)、非対称分裂の新しいモデルも提出された(松崎)。また、分化細胞においては、長期生存維持や多核化(分化)の機構が明らかにされ(津田、安達)、分裂停止後の神経細胞においては、細胞周期関連因子の諸神経機能への関与が示された(久永、川内、広常)。最後に、細胞老化の癌形成への役割や(大谷)、体細胞分裂から減数分裂への移行の機構も示された(中馬)。これらの成果をさらにまとめると、増殖と分化の二律背反性の分子機構の解明と細胞周期制御関連因子の二重機能性の発見とともに、二律背反とは異なる事象の発見もあった。

<研究項目 A02：細胞周期の基本制御と解析システム>

本研究項目では、主に哺乳類培養体細胞と酵母という体細胞基本増殖系を対象として細胞周期制御の基本原理の解明を行い、細胞増殖と分化の相関を探究した。主な研究成果は以下の通りである。

(1) 細胞周期と分化

本領域の主旨である増殖と分化の連関を担う中心的構造物として、分化した細胞でアンテナの役割を担う一次繊毛がクローズアップされた。すなわち、一次繊毛と細胞周期との関係について、トリコプレインが Aurora-A を活性化することで一次繊毛の形成を抑制する機能を有しており、この一次繊毛形成抑制機構が、G1 期の円滑な細胞周期進行に寄与していること(稲垣)、増殖抑制経路として知られる Hippo 経路の成分である NDR が一次繊毛形成に関与すること(水野)、BUBR1 は G0 期で後期促進複合体 APC/C^{CDH1} の活性を維持して繊毛形成に必須の機能を持つこと(松浦)が明らかとなった。さらに、

増殖と分化をつなぐ現象として、転写因子 c-Myb が Fbw7 により量的制御を受けて、分化マーカー遺伝子の転写制御がなされること（北川）、CDK サイクリンから Rho1p に細胞周期進行のシグナルが伝達され、細胞周期依存的な細胞の形態形成が行われること（大矢）、そして、細胞周期進行に重要な Aurora-A が神経細胞の神経突起伸展の際の微小管ネットワーク再編に必須であること（広常）が明らかとなった。

細胞周期の基本原理の解明についても、多くの重要な知見が得られた。まず、細胞周期の進行やチェックポイントに関しては、Chk1 キナーゼがヒストン H3 のトレオニン 11 をリン酸化することで細胞周期関連遺伝子の発現を制御していること（中西）、CK2 と Plk1 の Wee1 に対する新しい作用および Cdc25B の β -TrCP 依存ユビキチン化における JNK の役割（渡邊）、分裂酵母で、細胞質分裂の開始を制御するネットワーク（SIN）が細胞形態形成ネットワーク（MOR）を制御すること（平田）、細胞死阻害タンパク質 Apollon がサイクリン A をユビキチン化し、M 期を制御すること（内藤）、Cyclin I はカスパーゼによって切断を受けるとともにユビキチン修飾も受けること（鎌田）、HERC2 と BRCA1 の相互作用による細胞周期制御（太田）、Checkpoint Termination Factor (CTF) は広範囲な DNA 損傷における細胞周期再開経路に関与していること（小西）、スピンドルチェックポイント機構および DNA 複製チェックポイント機構の因子が染色体分配制御にも関わること（山本歩）、Slp1 タンパク質の Ubc11 (E2 酵素) に依存したユビキチン化が、スピンドルチェックポイントの解除に必須であること（松本智裕）、出芽酵母で紡錘体チェックポイントの活性化が長時間持続すると、アポトーシス様の細胞死に至ること（田中耕三）、など多くの重要な知見が得られた。

一方、がんにおける細胞周期制御で中心的役割をもつ p53 に関しては、PICT1 が欠損すると、p53 依存性に細胞周期停止や細胞死亢進をきたすこと（鈴木）、MLF1-COP1-CSN3-p53 経路の新規制御機構（加藤）、c-Ski/SnoN が、p53 の機能を抑制するネガティブレギュレーターであること（今村）が明らかとなり、がん生物学の発展に寄与した。また、将来の研究方向を示唆する重要な知見として、細胞老化の分子機構の解明を通して、非増殖細胞が分泌因子を介して増殖層に作用している可能性が見出された（原）。他方、小胞体膜蛋白質 Ire1 の活性化が、従来から知られている情報伝達経路とは別の経路にて、細胞増殖を抑圧すること（木俣）、核膜孔複合体構成因子の中で、膜貫通型の Pom121 が間期の核膜孔複合体形成を誘引するのに重要であること（今本）、Tel2 が PIKK タンパク質群の機能を制御するしくみ（加納）なども明らかとなった。

(2) 細胞分裂と染色体分配・組換え

まず、増殖・分化とクロマチン構造制御との関連に関して、クロマチン構造制御が増殖分化過程での遺伝情報の維持にも重要な機能を果たすこと（村上）、ヒストン H3S10 のリン酸化はメチル化 DNA が濃縮されたヘテロクロマチンから起こること（木村宏）、ヒト染色体には 30nm クロマチン線維を含めて階層構造が存在せず、ヌクレオソームの線維が不規則に折り畳まれていること（前島）を新たに発見した。また、染色体の複製・分配に関しては、インナーキネトコア領域に存在するセントロメアタンパク質が M 期特異的に構造変換すること（深川）、PCNA ローダータンパク質 Ctf18-RFC が、タンパク質分解系にも関与すること（西谷）、コンデンシン II の染色体への結合、及び M 期染色体の形態が、PP2A により制御されていること（木村圭志）、コンデンシンが p90rsk と相互作用していること（木下）、分裂期にみられる染色体構造の変化において、コンデンシンが果たす役割（定塚）、ツメガエル初期胚と体細胞では異なる CoAT が発現し、異なる機構で染色体に結合すること（高橋）、Aurora キナーゼの活性は、セントロメアに

においてクロマチン分子 HP1 との動的相互作用により、動原体の背合わせ構造をつくり、正しい微小管結合を促すこと（広田）、など数多くのオリジナリティーに富む成果を得た。一方、紡錘体形成に関して、本領域の主旨である増殖と分化の連関の解明に貢献する成果として、Wnt シグナル経路の β -カテニン経路と β -カテニン非依存性経路がそれぞれ、有糸分裂期における紡錘体形成と細胞質分裂を制御すること（山本英樹）、そして、細胞増殖過程から減数分裂に分化した直後に、紡錘極体（SPB）を構成する多くのタンパク質が SPB から消失すること（佐藤）が明らかとなった。これに加えて、紡錘体形成に関しては、LRRK1 が PLK1 と共に M 期中心体成熟及びスピンドル配向の制御に機能していること（松本邦弘）、Cep72 が、Kizuna、CG-NAP、 γ -tubulin の中心体局在を担うことで機能的な紡錘体極を形成すること（大杉）、転写因子 B-Myb を含む複合体がクラスリンを紡錘体に運搬し、細胞分裂を制御すること（石井）、オーグミンが分裂後期に分配途上の染色体近傍で新たに微小管を生み出すのに必要であること（五島）、などが明らかとなった。分裂軸・細胞質分裂等については、チロシンキナーゼ ABL1 が進化的に保存された分裂軸決定因子である LGN/NuMA を制御すること（豊島）、小胞輸送による膜やタンパク質供給の細胞質分裂における役割（中山和久）、分裂酵母の細胞分裂に関し Plk1 から収縮環形成に至る経路に、Mid1-myosinII を通る経路と隔壁形成ネットワーク（SIN）を通る経路があること（馬淵）、収縮環を構成するアクチン繊維とミオシン II の会合の時空間的な制御機構（中野）、などを見出した。他方、複製・組換えに関して、DNA 複製に中心的にはたらいっている DDK キナーゼが膜形成と減数分裂という 2 つの生命現象を制御していること（中村）、Orc2p が CDK によりリン酸化されると、DNA 複製を開始出来ないこと（水島）、DNA 複製開始過程に関わる因子の複製起点への特異的な分配・結合がタイミング制御の実体であること（田中誠司）、細胞増殖期において非相同末端結合が相同組換えと競合せずにバックアップシステムとして機能するしくみ（篠原美紀）、という生命現象の根本原理を明らかにする重要な研究がなされた。

（3）細胞周期解析システム

本項に関しては、まず、抗原の結合によってその蛍光が数倍に増加する特異的蛍光抗体プローブの構築に成功し（上田）、また、細胞が感受する力を定量的に解析可能な実験系を確立し、紡錘体の力学特性を世界に先駆けて明らかにした（板橋）。一方、キナーゼの基質同定のための新技術（天野）とリン酸化の大規模定量解析法（松本雅記）を確立し、細胞周期におけるリン酸化の解析を前進させた。

「増殖と分化の間の統合的理解」への貢献

以上の研究成果は、細胞周期制御関連因子の二重機能性を明確にした。得られた知見で特に重要なものは、一次繊毛が増殖と分化の統合を制御する司令塔として働く分子メカニズムの解明（稲垣、水野、松浦ら）である。また、細胞周期制御マシナリーが、細胞極性・細胞形態制御マシナリーとクロストークすることにより増殖と分化の連関が図られていることが明らかとなった（大矢、平田ら）。一方、分化の一過程としての減数分裂の解析（佐藤、山本ら）、増殖・分化相での染色体接着制御（高橋）、増殖・分化を規定する転写因子（北川）、Wnt シグナルによる細胞分裂制御（山本英樹）、核小体ストレスによる p53 制御機構（鈴木）や非増殖細胞からの分泌因子による相互作用（原）などの解明もなされた。これらより、増殖と分化の間の統合的理解の進展に十分貢献できたと考えられる。

5. 研究成果の取りまとめの状況

平成 24 年度科研費「終了研究領域・成果取りまとめ」を申請して、採択された。これにより、総括班の業務を引き継ぎ、領域としての研究成果をとりまとめ、その公開をはかろうとしている。

具体的には、以下の 3 項を計画しており、現在進行中である。

(1) 「研究成果報告書」を、全班員（前期あるいは後期だけの公募班員や途中辞退者も含む）をカバーした冊子体で、本年末（平成 24 年 12 月）までに作成し、関係者に配付する。

(2) 「公開シンポジウム」を、領域メンバーを主体として開催し、研究成果を講演発表する。日程（8 月 30、31 日）と会場（東工大・蔵前会館）は決定済みで、現在、演者の選定中である。

(3) 領域ホームページで研究成果報告書を公表するとともに、必要に応じて、マスコミへの発信も考慮する。

これらにより、本領域の設定によって得られた研究成果を周知するとともに、領域メンバー間の有機的な連携を再確認し、細胞周期制御関連分野の研究の今後の発展に資したい。

6. 研究成果の公表の状況

(1) 主な論文等一覧

英文原著論文の発表総数は、950 報に及んでいる。その中には、Nature (2/8 報)、Nature 姉妹誌 (16/21 報)、Science (0/4 報)、Cell (2/5 報)、Cell 姉妹誌 (13/23 報)、Genes Dev. (4/6 報)、Curr. Biol. (5/6 報)、JCB (13/15 報)、EMBO J. (14/20 報)、PNAS (10/21 報) への掲載 (総計 79/129 報) が含まれ (カッコ内は、first author、corresponding author あるいは anchor としての発表数/それ以外も含む総数)、成果の公表は順当である。

以下には、主な英文原著論文を、一人当たり、計画班代表者は 5 報、同分担者は 3 報、公募班員は前後期通して 2 報までリストアップした (論文リスト中、二重下線は研究代表者、一重下線は研究分担者、*印は corresponding author ; 末尾の [] 内は被引用回数)。

< 研究項目 A 0 1 >

< 計画班 >

- Nishiyama, T., Yoshizaki, N., Kishimoto, T., and *Ohsumi, K. (2007). Transient activation of calcineurin is essential to initiate embryonic development in *Xenopus laevis*. *Nature* 449, 341-345. [36]
- Tachibana, K., Hara, M., Hattori, Y., and *Kishimoto, T. (2008). Cyclin B-Cdk1 controls pronuclear union in interphase. *Curr. Biol.* 18, 1308-1313. [7]
- Hara, M., Mori, M., Wada, T., Tachibana, K., and *Kishimoto, T. (2009). Start of the embryonic cell cycle is dually locked in unfertilized starfish eggs. *Development* 136, 1687-1696. [6]
- Tachibana, K., Mori, M., Matsuhira, T., Karino, T., Inagaki, T., Nagayama, A., Nishiyama, A., Hara, M., and *Kishimoto, T. (2010). Initiation of DNA replication after fertilization is regulated by p90Rsk at pre-RC/pre-IC transition in starfish eggs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 5006-5011. [1]
- Hiraoka, D., Okumura, E., and *Kishimoto, T. (2011). Turn motif phosphorylation negatively regulates activation loop phosphorylation in Akt. *Oncogene* 30, 4487-4497. [2]
- Usui, K., Hirohashi, N., and *Chiba, K. (2008). Involvement of mitogen-activating protein kinase and intracellular pH in the duration of the metaphase I (MI) pause of starfish oocytes after spawning. *Dev. Growth Differ.* 50, 357-364. [2]
- Harada, K., Fukuda, E., *Hirohashi, N., Chiba, K. (2010). Regulation of intracellular pH by p90Rsk-dependent activation of an Na⁺/H⁺ exchanger in starfish oocytes. *J. Biol. Chem.* 285, 24044-54. [2]
- *Chiba, K. (2011). Evolution of the acquisition of fertilization competence and polyspermy blocks during meiotic maturation. *Mol. Reprod. Dev.* 78, 808-813. [0]
- Inoue, D., Ohe, M., Kanemori, Y., Nobui, T., and *Sagata, N. (2007). A direct link of the Mos-MAPK pathway to Erp1/Emi2 in meiotic arrest of *Xenopus* eggs. *Nature* 446, 1100-1104. [68]
- Ueno, H., *Nakajo, N., Watanabe, M., Isoda, M., and *Sagata, N. (2008). FoxM1-driven cell division is required for neuronal differentiation in early *Xenopus* embryos. *Development* 135, 2023-2030. [11]
- Isoda, M., Kanemori, Y., Nakajo, N., Uchida, S., Yamashita, K., Ueno, H., and *Sagata, N. (2009). The extracellular signal-regulated kinase-mitogen-activated protein kinase pathway phosphorylates and targets Cdc25A for SCF-TrCP-dependent degradation for cell-cycle arrest. *Mol. Biol. Cell* 20, 2186-2195. [13]
- Ohe, M., Kawamura, Y., Ueno, H., Inoue, D., Kanemori, Y., Senoo, C., Isoda, M., Nakajo, N.,

- and *Sagata, N. (2010). Emi2 inhibition of the APC/C absolutely requires Emi2 binding via the C-terminal RL tail. *Mol. Biol. Cell* *21*, 905-913. [7]
- Isoda, M., Sako, K., Suzuki, K., Nishino, K., Nakajo, N., Ohe, M., Ezaki, T., Kanemori, Y., Inoue, D., Ueno, H., and *Sagata, N. (2011) Dynamic regulation of Emi2 by Emi2-bound Cdk1/Plk1/CK1 and PP2A-B56 in meiotic arrest of *Xenopus* eggs. *Dev. Cell* *21*, 506-519. [2]
- Ando, K., Hirao, S., Kabe, Y., Ogura, Y., Sato, I., Yamaguchi, Y., Wada, T., and *Handa, H. (2008). A new APE1/Ref-1-dependent pathway leading to reduction of NF-kappaB and AP-1, and activation of their DNA-binding activity. *Nucleic Acids Res.* *36*, 4327-4336. [39]
- Kim, S., Yamamoto, J., Chen, Y., Aida, M., Wada, T., Handa, H., and *Yamaguchi, Y. (2010). Evidence that cleavage factor Im is a heterotetrameric protein complex controlling alternative polyadenylation. *Genes Cells* *15*, 1003-1013. [3]
- Taneda, T., Zhu, W., Cao, Q., Watanabe, H., Yamaguchi, Y., Handa, H., and *Wada, T. (2011). Erythropoiesis is regulated by the transcription elongation factor Foggy/Spt5 through gata1 gene regulation. *Genes Cells* *16*, 231-242. [0]
- Onoyama, I., Tsunematsu, R., Matsumoto, A., Kimura, T., de Alboran, I.M., Nakayama, K., and *Nakayama, K.I. (2007). Conditional inactivation of Fbxw7 impairs cell-cycle exit during T cell differentiation and results in lymphomatogenesis. *J. Exp. Med.* *204*, 2875-2888. [52]
- Ishikawa, Y., Onoyama, I., Nakayama, K.I., and *Nakayama, K. (2008). Notch-dependent cell cycle arrest and apoptosis in mouse embryonic fibroblasts lacking Fbxw7. *Oncogene* *27*, 6164-6174. [11]
- Susaki, E., Nakayama, K., Yamasaki, L., and *Nakayama, K.I. (2009). Common and specific roles of the related CDK inhibitors p27 and p57 revealed by a knock-in mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* *106*, 5192-5197. [16]
- Masuda, K., Ishikawa, Y., Onoyama, I., Unno, M., de Alboran, I.M., Nakayama, K.I., and *Nakayama, K. (2010). Complex regulation of cell-cycle inhibitors by Fbxw7 in mouse embryonic fibroblasts. *Oncogene* *29*, 1798-1809. [3]
- Onoyama, I., Suzuki, A., Matsumoto, A., Tomita, K., Katagiri, H., Oike, Y., Nakayama, K., and *Nakayama, K.I. (2011). Fbxw7 regulates lipid metabolism and cell fate decisions in the mouse liver. *J Clin Invest* *121*, 342-354. [0]
- Ishikawa, Y., Hosogane, M., Okuyama, R., Aoyama, S., Onoyama, I., Nakayama K.I., and *Nakayama, K. (2012). Opposing functions of Fbxw7 in keratinocyte growth-differentiation and skin tumorigenesis mediated through negative regulation of c-Myc and Notch. *Oncogene* (in press). [0]
- Takahashi, M., Kojima, M., Nakajima, K., Suzuki-Migishima, R., and *Takeuchi, T. (2007). Functions of a *jumonji-cyclin D1* pathway in the coordination of cell cycle exit and migration during neurogenesis in the mouse hindbrain. *Dev. Biol.* *303*, 549-560. [11]
- Kaneko, S., Takeuchi, T., and *Itaya, M. (2009). Genetic connection of two contiguous Bacterial Artificial Chromosomes in the BGM vector. *J. Biotech.* *139*, 211-213. [4]
- Shirato, H., Ogawa, S., Nakajima, K., Inagawa, M., Kojima, M., Tachibana, M., Shinkai, Y., and *Takeuchi, T. (2009). A Jumonji (Jarid2) protein complex represses *cyclin D1* expression by methylation of histone H3-K9. *J. Biol. Chem.* *284*, 733-739. [22]
- Nakajima, K., Inagawa, M., Uchida, C., Okada, K., Tane, S., Kojima, M., Kubota, M., Noda, M., Ogawa, S., Shirato, H., Sato, M., Suzuki-Migishima, R., Hino, T., Satoh, Y., Kitagawa, M.,

- and *Takeuchi, T. (2011). Coordinated regulation of differentiation and proliferation of embryonic cardiomyocytes by a Jumonji (Jarid2)-cyclin D1 pathway. *Development* *138*, 1771-1782. [4]
- Takahashi, A., Imai, Y., Yamakoshi, K., Kuninaka, S., Ohtani, N., Yoshimoto, S., Hori, S., Tachibana, M., Anderton, E., Takeuchi, T., Shinkai, Y., Peters, G., Saya, H., and *Hara, E. (2011). DNA damage signaling triggers degradation of histone methyltransferases through APC/C Cdh1 in senescent cells. *Mol. Cell* *45*, 123-131. [0]
- Nishiyama, M., Oshikawa, K., Tsukada, Y., Nakagawa, T., Iemura, S., Natsume, T., Fan, Y., Kikuchi, A., Skoultschi, A.I., and Nakayama, K.I. (2009). CHD8 suppresses p53-mediated apoptosis through histone H1 recruitment during early embryogenesis. *Nature Cell Biol.* *11*, 172-182. [26]
- Susaki, E., Nakayama, K., Yamasaki, L., and Nakayama, K.I. (2009). Common and specific roles of the related CDK inhibitors p27 and p57 revealed by a knock-in mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *106*, 5192-5197. [17]
- Matsumoto, A., Takeishi, S., Kanie, T., Susaki, E., Onoyama, I., Tateishi, Y., Nakayama, K., and Nakayama, K.I. (2011). p57 is required for quiescence and maintenance of adult hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* *9*, 262-271. [4]
- Yamamoto, Y., Izumi, Y., and *Matsuzaki, F. (2007). The GC kinase Fray and Mo25 regulate *Drosophila* asymmetric divisions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *366*, 212-218. [6]
- Konno, D., Shioi, G., Shitamukai, A., Mori, A., Kiyonari, H., Miyata, T., and *Matsuzaki, F. (2008). Neuroepithelial progenitors undergo LGN-dependent planar divisions to maintain self-renewability during mammalian neurogenesis. *Nat. Cell Biol.* *10*, 93-101. [120]
- Ogawa, H., Ohta, N., Moon, W., and *Matsuzaki, F. (2009). Protein phosphatase 2A negatively regulates aPKC signaling by modulating phosphorylation of Par-6 in *Drosophila* neuroblast asymmetric divisions. *J. Cell Sci.* *122*, 3242-3249. [8]
- Shitamukai, A., Konno, D., and *Matsuzaki, F. (2011). Oblique radial glial divisions in the developing mouse neocortex induce self-renewing progenitors outside the germinal zone that resemble primate outer subventricular zone progenitors. *J. Neurosci.* *31*, 3683-3695. [24]
- *Kosodo, Y., Suetsugu, T., Suda, M., Mimori-Kiyosue, Y., Toida, K., Baba, S.A., Kimura, A., and *Matsuzaki, F. (2011). Regulation of interkinetic nuclear migration by cell cycle-coupled active and passive mechanisms in the developing brain. *EMBO J.* *30*, 1690-1704. [14]
- Yoshiura, S., Ohta, N., and *Matsuzaki, F. (2012). Tre1 GPCR signaling orients stem cell divisions in the *Drosophila* central nervous system. *Dev. Cell* *22*, 79-91. [0]
- Sato, K., Zhu, Y-S., Saito, T., Yotsumoto, K., Asada, A., Hasegawa, M., and *Hisanaga, S. (2007). Regulation of the membrane association and kinase activity of Cdk5-p35 by phosphorylation of p35. *J. Neurosci. Res.* *85*, 3071-3078, 2007. [25]
- Kaminosono, S., Saito, T., Oyama, F., Ohshima, T., Asada, A., Nagai, Y., Nukina, N., and *Hisanaga, S. (2008). Suppression of mutant huntingtin aggregate formation by Cdk5/p35 through the effect on microtubule stability. *J. Neurosci.* *28*, 8747-8755. [12]
- Endo, R., Saito, T., Asada, A., Kawahara, H., Ohshima, T., and *Hisanaga, S. (2009). Commitment of MPP⁺-induced neuronal cell death by proteasome-mediated degradation of p35 Cdk5 activator. *J. Biol. Chem.* *284*, 26029-26039. [8]
- Minegishi, S., Asada, A., Miyauchi, S., Fuchigami, T., Saito, T., and *Hisanaga, S. (2010). Membrane association facilitates degradation and cleavage of the cyclin-dependent kinase 5 activators p35 and p39. *Biochemistry* *49*, 5482-5493. [5]

- Sato, K., Minegishi, S., Takano, J., Plattner, F., Saito, T., Asada, A., Kawahara, H., Iwata, N., Saïdo, T. C., and *Hisanaga, S. (2011). Calpastatin, an endogenous calpain-inhibitor protein, regulates the cleavage of the Cdk5 activator p35 to p25. *J. Neurochem.* *117*, 504-515. [2]
- Shahpasand, S., Uemura, I., Saito, T., Asano, T., Hata, K., Shibata, K., Toyoshima, Y., Hasegawa, M., and *Hisanaga, S. (2012). Regulation of mitochondrial transport and inter-microtubule spacing by Tau phosphorylation at the sites hyperphosphorylated in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* *32*, 2430-2441. [1]
- < 公募班 >
- *Kanatsu-Shinohara, M., Takashima, S., and Shinohara, T. (2010). Transmission distortion by loss of p21 or p27 cyclin-dependent kinase inhibitors following competitive spermatogonial transplantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *107*, 6210-6215. [6]
- Lee, J., Kanatsu-Shinohara, M., Morimoto, H., Kazuki, Y., Takashima, S., Oshimura, M., Toyokuni, S., and *Shinohara, T. (2009). Genetic reconstitution of mouse spermatogonial stem cell self-renewal in vitro by Ras/cyclin D2 activation. *Cell Stem Cell* *5*, 76-86. [18]
- *Takatori, N., Kumano, G., Saiga, H., and Nishida, H. (2010). Segregation of germ layer fates by nuclear migration-dependent localization of *Not* mRNA. *Dev. Cell* *19*, 589-598. [6]
- Fujikawa, T., Takatori, N., Kuwajima, M., Kim G. J., and *Nishida, H. (2011). Tissue-specific regulation of the number of cell division rounds by inductive cell interaction and transcription factors during ascidian embryogenesis. *Dev. Biol.* *355*, 313-323. [1]
- *Kawauchi, T., and Hoshino, M. (2008). Molecular pathways regulating cytoskeletal organization and morphological changes in migrating neurons. *Dev. Neurosci.* *30*, 36-46. [39]
- *Kawauchi, T., Sekine, K., Shikanai, M., Chihama, K., Tomita, K., Kubo, K., Nakajima, K., Nabeshima, Y.I., Hoshino, M. (2010). Rab GTPases-dependent endocytic pathways regulate neuronal migration and maturation through N-Cadherin trafficking. *Neuron* *67*, 588-602. [25]
- Yamakoshi, K., Takahashi, A., Hirota, F., Nakayama, R., Ishimaru, N., Kubo, Y. J., Mann, D. J., Ohmura, M., Hirao, A., Saya, H., Arase, S., Hayashi, Y., Nakao, K., Matsumoto, M., *Ohtani, N., and Hara E. (2009). Real-time in vivo imaging of p16^{Ink4a} reveals cross talk with p53. *J. Cell Biol.* *186*, 393-407. [13]
- Takeuchi, S., Takahashi, A., Motoi, N., Yoshimoto, S., Tajima, T., Yamakoshi, K., Hirao, A., Yanagi, S., Fukami, K., Ishikawa, Y., Sone, S., Hara, E., and *Ohtani, N. (2010). Intrinsic cooperation between p16^{Ink4a} and p21^{Waf1/Cip1} in the onset of cellular senescence and tumor suppression *in vivo*. *Cancer Res.* *70*, 9381-9390. [8]
- Yamasaki, Y., Lim, Y.M., Hayashi, S., and *Tsuda, L. (2011). Robust specification of sensory neurons by dual functions of *Charlatan*, a *Drosophila* NRSF/REST-like repressor of *extramacrochaetae* and *hairy*. *Genes to Cell* *16*, 896-909. [0]
- Lim, Y.M., Hayashi, S., and *Tsuda, L. (2012). Ebi/AP-1 suppresses pro-apoptotic gene expression and permits long-term survival of *Drosophila* sensory neurons. *PLoS ONE* *7*, e37028. [0]
- Toyo-oka, K., Mori, D., Yano, Y., Shiota, M., Iwao, H., Goto, H., Inagaki, M., Hiraiwa, N., Muramatsu, M., Wynshaw-Boris, A., and Hirotsune, S.* (2008). Protein phosphatase 4 catalytic subunit regulates Cdk1 activity and microtubule organization via NDEL1

- dephosphorylation. *J. Cell Biol.* *180*, 1133-1147. [11]
- Mori, D., Yamada, M., Mimori-Kiyosue, Y., Shirai, Y., Suzuki, A., Ohno, S., Saya, H., Wynshaw-Boris, A., and Hirotsune, S.* (2009). An essential role of the aPKC-Aurora A-NDEL1 pathway in neurite elongation by modulation of microtubule dynamics. *Nat. Cell Biol.* *11*, 1057-1068. [19]
- Mitsushima, M., Aoki, K., Ebisuya, M., Matsumura, S., Yamamoto, T., Matsuda, M. *Toyoshima, F., and *Nishida, E. (2010). Revolving movement of a dynamic cluster of actin filaments during mitosis. *J. Cell Biol.* *191*, 453-462. [7]
- Matsumura, S., Hamasaki, M., Yamamoto, T., Ebisuya, M., Sato, M., Nishida, E., and *Toyoshima, F. (2012). ABL1 regulates spindle orientation in adherent cells and mammalian skin. *Nat. Comms.* *3*, 626, doi:10.1038/ncomms1634. [0]
- Hirabayashi, Y., Suzuki, N., Tsuboi, M., Endo, T.A., Toyoda, T., Shinga, J., Koseki, H., Vidal, M., and *Gotoh, Y. (2009). Polycomb limits the neurogenic competence of neural precursor cells to promote astrogenic fate transition. *Neuron* *63*, 600-613. [49]
- *Yamaguchi, Y., Shinotsuka, N., Nonomura, K., Takemoto, K., Kuida, K., Yoshida, H., and *Miura, M. (2011). Live imaging of apoptosis in a novel transgenic mouse highlights its role in neural tube closure. *J. Cell Biol.* *195*, 1047-1060. [4]
- Ura, H., Murakami, K., Akagi, T., Kinoshita, K., Yamaguchi, S., Masui, S., Niwa, H., *Koide, H., and Yokota, T. (2011). Eed/Sox2 regulatory loop controls ES cell self-renewal through histone methylation and acetylation. *EMBO J.* *30*, 2190-2204. [3]
- Isotani, A., Hatayama, H., Kaseda, K., Ikawa, M., and *Okabe, M. (2011). Formation of a thymus from rat ES cells in xenogeneic nude mouse-rat ES chimeras. *Genes Cells* *16*, 397-405. [0]
- Umemori, M., Habara, O., Iwata, T., Maeda, K., Nishinoue, K., Okabe, A., Takemura, M., Takahashi, K., Saigo, K., Ueda, R., and *Adachi-Yamada, T. (2009). RNAi-mediated knockdown showing impaired cell survival in *Drosophila* Wing Imaginal Disc. *Gene Regul. Syst. Biol.* *3*, 11-20. [4]
- Ohtsubo, M., Yasunaga, S., Ohno, Y., Tsumura, M., Okada, S., Ishikawa, N., Shirao, K., Kikuchi, A., Nishitani, H., Kobayashi, M., *Takahara, Y. (2008). Polycomb-group complex 1 acts as an E3 ubiquitin ligase for Geminin to sustain hematopoietic stem cell activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *105*, 10396-10401. [17]
- Ohno, Y., Yasunaga, S., Ohtsubo, M., Mori, S., Tsumura, M., Okada, S., Ohta, T., Ohtani, K., Kobayashi, M., *Takahara, Y. (2010). HOXB4 transduction down-regulates Geminin protein, providing hematopoietic stem and progenitor cells with growth potential. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *107*, 21529-21534. [3]
- Minami, R., Hayakawa, A., Kagawa, H., Yanagi, Y., Yokosawa, H., and *Kawahara, H. (2010). BAG-6 is essential for selective elimination of defective proteasomal substrates. *J. Cell Biol.* *190*, 637-650. [19]
- Hishida, T., Nozaki, Y., Nakachi, Y., Mizuno, Y., Okazaki, Y., Ema, M., Takahashi, S., Nishimoto, M., and *Okuda, A. (2011). Indefinite self-renewal of ESCs through Myc/Max

transcriptional complex-independent mechanisms. *Cell Stem Cell* 9, 37-49. [5]

Naoe, H., Araki, K., Nagano, O., Kobayashi, Y., Ishizawa, J., Chiyoda, T., Shimizu, T., Yamamura, K., Sasaki, Y., Saya, H., and *Kuninaka, S. (2010). The anaphase-promoting complex/cyclosome activator Cdh1 modulates Rho GTPase by targeting p190 RhoGAP for degradation. *Mol. Cell Biol.* 30, 3994-4005. [8]

Ohki, M., Ohki, Y., Ishihara, M., Nishida, C., Tashiro, Y., Akiyama, H., Komiyama, H., Lund, L.R., Nitta, A., Yamada, K., Zhu, Z., Ogawa, H., Yagita, H., Okumura, K., Nakauchi, H., Werb, Z., Heissig, B., and *Hattori, K. (2010). Tissue type plasminogen activator regulates myeloid-cell dependent neoangiogenesis during tissue regeneration. *Blood*, 115, 4302-4312. [5]

*Ajioka, I., Ichinose, S., Nakajima, K., and Mizusawa, H. (2011). Basement membrane-like matrix sponge for the three-dimensional proliferation culture of differentiated retinal horizontal interneurons. *Biomaterials* 32, 5765-5772. [0]

Ishida, T., Nakajima, T., Kudo, A., and *Kawakami, A. (2010). Phosphorylation of Junb family proteins by the Jun N-terminal kinase supports tissue regeneration in zebrafish. *Dev. Biol.* 340, 468-479. [6]

Tanaka, T., Hosokawa, M., Vagin, V.V., Reuter, M., Hayashi, E., Mochizuki, A.L., Kitamura, K., Yamanaka, H., Kondoh, G., Okawa, K., Kuramochi-Miyagawa, S., Nakano, T., Sachidanandam, R., Hannon, G.J., Pillai, R.S., Nakatsuji, N., and *Chuma, S. (2011). Tudor domain containing 7 (Tdrd7) is essential for dynamic ribonucleoprotein (RNP) remodeling of chromatoid bodies during spermatogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 108, 10579-10584. [6]

*Takeo, S., Hawley, R.S., and Aigaki, T. (2010). Calcineurin and its regulation by Sra/RCAN is required for completion of meiosis in *Drosophila*. *Dev. Biol.* 344, 957-967. [6]

Taniguchi, K., Kokuryo, A., Imano, T., Minami, R., Nakagoshi, H., and *Adachi-Yamada, T. (2012). Binucleation of *Drosophila* adult male accessory gland cells increases plasticity of organ size for effective reproduction. *J. Organ Biol.*, in press. [0]

Ichiyanagi, K., *Li, Y., Watanabe, T., Ichiyanagi, T., Fukuda, K., Kitayama, J., Yamamoto, Y., Kuramochi-Miyagawa, S., Nakano, T., Yabuta, Y., Seki, Y., *et al.* (2011). Locus- and domain-dependent control of DNA methylation at mouse B1 retrotransposons during male germ cell development. *Genome Res.* 21, 2058-2066. [0]

< 研究項目 A 0 2 >

< 計画班 >

Goto, H., and *Inagaki, M. (2007). Production of a site- and phosphorylation state-specific antibody. *Nat. Protoc.* 2, 2574-2581. [8]

Sugimoto, M., Inoko, A., Shiromizu, T., Nakayama, M., Zou, P., Yonemura, S., Hayashi, Y., Izawa, I., Sasoh, M., Uji, Y., Kaibuchi, K., Kiyono, T., and *Inagaki, M. (2008). The keratin-binding protein Albatross regulates polarization of epithelial cells. *J. Cell Biol.* 183, 19-28. [11]

Enomoto, M., Goto, H., Tomono, Y., Kasahara, K., Tsujimura, K., Kiyono, T., and *Inagaki, M. (2009). Novel positive feedback loop between Cdk1 and Chk1 in the nucleus during the

- G2/M transition. *J. Biol. Chem.* 284, 34223-34230. [9]
- Kasahara, K., Goto, H., Enomoto, M., Tomono, Y., Kiyono, T., and *Inagaki, M. (2010). γ mediates Cdc25A proteolysis to block premature mitotic entry after DNA damage. *EMBO J.* 29, 2802-2812. [6]
- Ibi, M., Zou, P., Inoko, A., Shiromizu, T., Matsuyama, M., Hayashi, Y., Enomoto, M., Mori, D., Hirotsune, S., Kiyono, T., Tsukita, S., Goto, H., and *Inagaki, M. (2011). Trichoplein controls microtubule anchoring at the centrosome by binding to Odf2 and ninein. *J. Cell Sci.* 124, 857-864. [3]
- Inoko, A., Matsuyama, M., Goto, H., Ohmuro-Matsuyama, Y., Hayashi, Y., Enomoto, M., Ibi, M., Urano, T., Yonemura, S., Kiyono, T., Izawa, I., and *Inagaki, M. (2012). Trichoplein and Aurora A block aberrant primary cilia assembly in proliferating cells. *J. Cell Biol.* 197, 391-405. [0]
- Shimada, M., Niida, H., Zineldeen, D.H., Tagami, H., Tanaka, M., Saito, H., and *Nakanishi, M. (2008). Chk1 is a histone H3 threonine 11 kinase that regulates DNA damage-induced transcriptional repression. *Cell* 132, 221-232. [71]
- Katsuno, Y., Suzuki, A., Sugimura, K., Okumura, K., Zineldeen, D.H., Shimada, M., Niida, H., Mizuno, T., Hanaoka, F., and *Nakanishi, M. (2009). Cyclin A-Cdk1 regulates the origin firing program in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 3184-3189. [29]
- Niida, H., Katsuno, Y., Sengoku, M., Shimada, M., Yukawa, M., Ikura, M., Ikura, T., Kohno, K., Shima, H., Suzuki, H., Tashiro, S., and *Nakanishi, M. (2010). Essential role of Tip60-dependent recruitment of ribonucleotide reductase at DNA damage sites in DNA repair during G1 phase. *Genes Dev.* 24, 333-338. [18]
- Nakajima, M., Kumada, K., Hatakeyama, K., Noda, T., Peters, J.M., and *Hirota, T. (2007). The complete removal of cohesin from chromosome arms depends on separase. *J. Cell Sci.* 120, 4188-4196. [38]
- Zhang, D., Shimizu, T., Araki, N., Hirota, T., Yoshie, M., Ogawa, K., Nakagata, N., Takeya, M., and *Saya, H. (2008). Aurora-A overexpression induces cellular senescence in mammary gland hyperplastic tumors developed in p53-deficient mice. *Oncogene* 27, 4305-4314. [77]
- Uchida, K.S.K., Takagaki, K., Kumada, K., Noda, T., and *Hirota, T. (2009). Kinetochores stretching inactivates the spindle assembly checkpoint. *J. Cell Biol.* 184, 383-390. [66]
- Abe, Y., Okumura, E., Hosoya, T., *Hirota, T., and *Kishimoto, T. (2010). A single starfish Aurora performs dual functions of Auroras A and B in human cells. *J. Cell Sci.* 123, 3978-3988. [3]
- Abe, S., Nagasaka, K., Hirayama, Y., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., Aoyagi, Y., Obuse, C., and *Hirota, T. (2011). The initial phase of chromosome condensation requires Cdk1-mediated phosphorylation of the CAP-D3 subunit of condensin II. *Genes Dev.* 25, 863-874. [6]
- Hattori, T., Isobe, T., Abe, K., Kikuchi, H., Kitagawa, K., Oda, T., Uchida, C., and *Kitagawa, M. (2007). Pirh2 Promotes Ubiquitin-Dependent Degradation of the CDK Inhibitor p27^{Kip1}. *Cancer Res.* 67, 10789-10795. [25]
- Kurata, K., Yanagisawa, R., Ohira, M., Kitagawa, M., Nakagawara, A., and *Kamijo, T. (2008). Stress via p53 pathway causes apoptosis by mitochondrial Noxa upregulation in doxorubicin-treated neuroblastoma cells. *Oncogene* 27, 741-754. [14]
- Kitagawa, K., Hiramatsu, Y., Uchida, C., Isobe, T., Hattori, T., Oda, T., Shibata, K., Nakamura, S., Kikuchi, A., and *Kitagawa, M. (2009). Fbw7 promotes ubiquitin-dependent degradation of c-Myb: involvement of GSK3-mediated phosphorylation of Thr-572 in mouse c-Myb. *Oncogene* 28, 2383-2405. [11]

- Kitagawa, K., Kotake, Y., Hiramatsu, Y., Liu, N., Suzuki, S., Nakamura, S., Kikuchi, A., and *Kitagawa, M. (2010). GSK3 regulates the expression of human and mouse c-Myb via different mechanisms. *Cell Div.* 5, 27. [1]
- Kotake, Y., Nakagawa, T., Kitagawa, K., Suzuki, S., Liu, N., *Kitagawa M., and Xiong Y. (2011). Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15INK4B tumor suppressor gene. *Oncogene* 30, 1956-1962. [22]
- Liu, N., Matsumoto, M., Kitagawa, K., Kotake, Y., Suzuki, S., Shirasawa, S., Nakayama, KI., Nakanishi, M., Niida, H., and *Kitagawa M. (2012). Chk1 phosphorylates the tumor suppressor Mig-6, regulating the activation of EGF signaling. *EMBO J.* 31, 2365-2377. [0]
- Tamura, Y., Simizu, S., Muroi, M., Takagi, S., Kawatani, M., Watanabe, N., and *Osada, H. (2009). Polo-like kinase 1 phosphorylates and regulates Bcl-xL during pironetin-induced apoptosis. *Oncogene* 28, 107-116. [8]
- *Watanabe, N., Sekine, T., Takagi, M., Iwasaki, J., Imamoto, N., Kawasaki, H., and Osada, H. (2009). Deficiency in chromosome congression by the inhibition of PLK1 polo box domain-dependent recognition. *J Biol. Chem.* 284, 2344-2353. [21]
- Uchida, S., Watanabe, N., Kudo, Y., Yoshioka, K., Matsunaga, T., Ishizaka, Y., Nakagama, H., Poon, R.Y.C., and *Yamashita, K. (2011). SCF β TrCP mediates stress-activated MAP kinase-induced Cdc25B degradation. *J. Cell Sci.* 124, 2816-2825. [0]
- Nogami, S., *Ohya, Y., and *Yvert, G. (2007). Genetic complexity and QTL mapping of yeast morphological traits. *PLOS Genet.* 3, e31. [28]
- Kono, K., Nogami, S., Abe, M., Nishizawa, M., Morishita, S., Pellman, D., and *Ohya, Y. (2008). G1/S Cyclin-Dependent Kinase Regulates Small GTPase Rho1p through Phosphorylation of RhoGEF Tus1p in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Biol. Cell* 19, 1763-1771. [19]
- Watanabe, M., Watanabe, D., Nogami, S., Morishita, S., and *Ohya, Y. (2009). Comprehensive and quantitative analysis of yeast deletion mutants defective in apical and isotropic bud growth. *Curr. Genet.* 55, 365-380. [11]
- Ohnuki, S., Oka, S., Nogami, S., and *Ohya, Y. (2010) High-content, image-based screening for drug targets in yeast. *PLoS ONE* 5, e10177. [3]
- Ohnuki, S., Kobayashi, T., Ogawa, H., Kozono, I., Ueda, J.Y., Takagi, M., Shin-Ya, K., Hirata, D., Nogami, S., and *Ohya, Y. (2012) Analysis of the biological activity of a novel 24-membered macrolide JBIR-19 in *Saccharomyces cerevisiae* by the morphological imaging program CalMorph. *FEMS Yeast Res.* 12, 293-304. [0]
- Ohnuki, S., Nogami, S., Kanai, H., Hirata, D., Nakatani, Y., Morishita, S., and *Ohya, Y. (2007). Diversity of Ca²⁺-induced morphology revealed by morphological phenotyping of Ca²⁺-sensitive mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *Eukaryotic Cell* 6, 817-830. [8]
- Goshima, T., Kume, K., Koyano, T., Ohya, Y., Toda, T., and *Hirata, D. (2010). Fission yeast Germinal Center (GC) kinase Ppk11 interacts with Pmo25 and plays an auxiliary role in concert with the morphogenesis Orb6 network (MOR) in cell morphogenesis. *J. Biol. Chem.* 285, 35196-35205. [2]
- Kume, K., Koyano, T., Kanai, M., Toda, T., and *Hirata, D. (2011). Calcineurin ensures a linkage between DNA replication checkpoint and microtubule-dependent polarized growth. *Nat. Cell Biol.* 13, 234-242. [3]

< 公募班 >

- 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. (2009). The chromosomal association of condensin II is regulated by a noncatalytic function of PP2A. *Nature Struct. & Mol. Biol.* *16*, 1302-1308. [13]
- Oshimori, N., Li, X., *Ohsugi, M., and *Yamamoto, T. (2009). Cep72 regulates the localization of key centrosomal proteins and proper bipolar spindle formation. *EMBO J* *28*, 2066-2076. [9]
- Kitajima, T.S., Ohsugi, M., and *Ellenberg, J. (2011). Complete kinetochore tracking reveals error-prone homologous chromosome biorientation in Mammalian oocytes. *Cell* *146*, 568-581. [11]
- Ihara, M., Suzuki, T., Kobayashi, N., Goto, J, and *Ueda, H. (2009). Open-sandwich enzyme immunoassay for one-step noncompetitive detection of corticosteroid 11-deoxycortisol. *Anal. Chem.* *81*, 8298-8304. [8]
- Abe, R., Ohashi, H., Iijima, I., Ihara, M., Takagi, H., Hohsaka, T., and *Ueda, H. (2011). “Quenchbodies” : quench-based antibody probes that show antigen-dependent fluorescence. *J. Am. Chem. Soc.* *133*, 17386-17394. [1]
- Matsuzaki, K., Shinohara, A., and *Shinohara, M. (2008). Forkhead-associated domain of yeast Xrs2, a homolog of human Nbs1, promotes nonhomologous end joining through interaction with a ligase IV partner protein, Lif1. *Genetics* *179*, 213-225. [8]
- Matsuzaki, K., Terasawa, M., Iwasaki, D., Higashide, M., and *Shinohara, M. (2012). Cyclin-dependent kinase-dependent phosphorylation of Lif1 and Sae2 controls imprecise nonhomologous end joining accompanied by double-strand break resection. *Genes to Cells* *17*, 473-493. [0]
- Ishii, T., Shiomi, Y., Takami, T., Murakami, Y., Ohnishi, N., and *Nishitani, H. (2010). Proliferating cell nuclear antigen-dependent rapid recruitment of Cdt1 and CRL4Cdt2 at DNA-damaged sites after UV irradiation in HeLa cells. *J. Biol. Chem.* *285*, 41993-42000. [9]
- Shiomi, Y., Hayashi, A., Ishii, T., Shinmyozu, K., Nakayama, JI., Sugasawa, K., and *Nishitani, H. (2012). Two different RFC proteins, Ctf18 and RFC1 separately control PCNA-CRL4Cdt2-mediated Cdt1 proteolysis during S phase and following UV-irradiation. *Mol. Cell Biol.*, in press.
- Itabashi, T., Takagi, J., Shimamoto, Y., Onoe, H., Kuwana, K., Shimoyama, I., Gaetz, J., *Kapoor, T.M., and *Ishiwata, S. (2009). Probing the mechanical architecture of the vertebrate meiotic spindle. *Nat. Methods* *6*, 167-172. [16]
- Itabashi, T., Terada, Y., Kuwana, K., Kan, T., Shimoyama, I., and *Ishiwata, S. (2012). Mechanical impulses can control metaphase progression in a mammalian cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* *109*, 7320-7325. [0]
- Itoh, G., Kanno, S., Uchida, K. S. K., Chiba, S., Sugino, S., Watanabe, K., Mizuno, K., Yasui, A., Hirota, T., and *Tanaka, K. (2011). CAMP (C13orf8, ZNF828) is a novel regulator of kinetochore-microtubule attachment. *EMBO J.* *30*, 130-144. [1]
- Sekine, K., Takubo, K., Kikuchi, R., Nishimoto, M., Kitagawa, M., Abe, F., Nishikawa, K., Tsuruo, T., and *Naito, M. (2008). Small molecules destabilize cIAP1 by activating auto-ubiquitylation. *J. Biol. Chem.* *283*, 8961-8968. [10]

- Amano, M., Tsumura, Y., Taki, K., Harada, H., Mori, K., Nishioka, T., Kato, K., Suzuki, T., Nishioka, Y., Iwamatsu, A., and *Kaibuchi, K. (2010). A proteomic approach for comprehensively screening substrates of protein kinases such as Rho-kinase. *PLoS ONE* 5, e8704. [3]
- Makyio, H., Ohgi, M., Takei, T., Takahashi, S., Takatsu, H., Katoh, Y., Hanai, A., Ueda, T., Kanaho, Y., Xie, Y., Shin, H.-W., Kamikubo, H., Kataoka, M., Kawasaki, M., Kato, R., *Wakatsuki, S., and *Nakayama, K. (2012). Structural basis for Arf6–MKLP1 complex formation on the Flemming body responsible for cytokinesis. *EMBO J.* 31, 2590-2603. [0]
- *Kanoh, J., and Yanagida, M. (2010). Structure of TOR complexes in fission yeast. *Enzymes* 27, 271-284. [1]
- Hashimoto, T., Kikkawa, U., and *Kamada, S. (2011). Contribution of caspase(s) to the cell cycle regulation at mitotic phase. *PLoS ONE* 6, e18449. [0]
- Yanagitani K., Imagawa Y., Iwawaki T., Hosoda A., Saito M., Kimata Y., and *Kohno K. (2009). Cotranslational targeting of XBP1 protein to the membrane promotes cytoplasmic splicing of its own mRNA. *Mol. Cell* 34, 191-200. [7]
- *Yoneda-Kato, N., and Kato, J.Y. (2008). Shuttling imbalance of MLF1 results in p53 instability and increases susceptibility to oncogenic transformation. *Mol. Cell Biol.* 28, 422-434. [15]
- Matsumoto, M., Oyamada, K., Takahashi, H., Sato, T., Hatakeyama, S., and *Nakayama, K.I. (2009). Large-scale proteomic analysis of tyrosine phosphorylation induced by TCR or BCR activation reveals new signaling pathways. *Proteomics* 9, 3549-3563. [11]
- Uehara, R., Hosoya, H., and *Mabuchi, I. (2008). *In vivo* phosphorylation of regulatory light chain of myosin II in sea urchin eggs and its role in controlling myosin localization and function during cytokinesis. *Cell Motil. Cytoskelet.* 65, 100-115. [10]
- Wu, W., Sato, K., Koike, A., Nishikawa, H., Koizumi, H., Venkitaraman, A. R., and *Ohta, T. (2010). HERC2 is an E3 ligase that targets BRCA1 for degradation. *Cancer Res.* 70, 6384-92. [13]
- Inoue, Y., Iemura, S., Natsume, T., Miyazawa, K., and *Imamura T. (2011). Suppression of p53 activity through the cooperative action of Ski and histone deacetylase SIRT1. *J. Biol. Chem.* 286, 6311-6320. [3]
- Yamauchi, T., Ishidao, T., Nomura, T., Shinagawa, T., Tanaka, Y., Yonemura, S., and *Ishii, S. (2008). A B-Myb complex containing clathrin and filamin is required for mitotic spindle function. *EMBO J.* 27, 1852-1862. [18]
- Brunet, S., Dumont, J., Lee, K.W., Kinoshita, K., Hikal, P., Gruss, O.J., Maro, B., and *Verlhac, M.-H. (2008). Meiotic regulation of TPX2 protein levels governs cell cycle progression in mouse oocytes. *PLoS One* 3, e3338. [11]

- Nakama, M., Kawakami, K., Kajitani, T., Urano, T., and *Murakami Y. (2012). DNA-RNA hybrid formation mediates RNAi-directed heterochromatin formation. *Genes to Cells* 17, 218-233. [1]
- *Kiuchi, T., Nagai, T., Ohashi, K., and *Mizuno, K. (2011). Measurements of spatiotemporal changes in G-actin concentration reveal its effect on stimulus-induced actin assembly and lamellipodium extension. *J. Cell Biol.* 193, 365-380. [6]
- Goyal, A., Takaine, M., Simanis, V., and *Nakano, K. (2011). Dividing the spoils of growth and the cell cycle: The fission yeast as a model for the study of cytokinesis. *Cytoskeleton*, 68, 69-88. [5]
- Akera, T., *Sato, M., and *Yamamoto, M. (2012). Interpolar microtubules are dispensable in fission yeast meiosis II. *Nat. Commun.* 3, 695. [0]
- *Konishi, A., Arakawa, S., Yue, Z., and Shimizu, S. (2012). Involvement of beclin 1 in engulfment of apoptotic cells. *J. Biol. Chem.* 287, 13919–13929. [0]
- Hirose, Y., Suzuki, R., Ohba, T., Hinohara, Y., Matsuhara, H., Yoshida, M., Itabashi, Y., Murakami, H., and *Yamamoto, A. (2011). Chiasmata promote monopolar attachment of sister chromatids and their co-segregation toward the proper pole during meiosis I. *PLoS. Genet.* 7, e1001329. [2]
- Hanafusa, H., Ishikawa, K., Kedashiro, S., Saigo, K., Iemura, S., Natsume, T., Komada, M., Shibuya, H., Nara, A., and *Matsumoto, K. (2011). Leucine-rich repeat kinase LRRK1 regulates endosomal trafficking of the EGF receptor. *Nature Commun.* 2, 158. [3]
- Li, W., Miki, T., Watanabe, T., Kakeno, M., Sugiyama, I., Kaibuchi, K., and *Goshima, G. (2011). EB1 promotes microtubule dynamics by recruiting Sentin in *Drosophila* cells. *J Cell Biol.* 193, 973-983. [3]
- Nakaoka, Y., Miki, T., Fujioka, R., Uehara, R., Tomioka, A., Obuse, C., Kubo, M., Hiwatashi, Y., and *Goshima, G. (2012). An inducible RNA interference system in *Physcomitrella patens* reveals a dominant role of Augmin in phragmoplast microtubule generation. *Plant Cell.* 24, 1478-1493. [1]
- Ito, D., Saito, Y., and *Matsumoto, T. (2012). Centromere-tethered Mps1 pombe homolog (Mph1) kinase is a sufficient marker for recruitment of the spindle checkpoint protein Bub1, but not Mad1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 109, 209-214. [3]
- *Kelly, A.E., Ghenoiu, C., Xue, J.Z., Zierhut, C., Kimura, H., and *Funabiki, H. (2010). Survivin reads phosphorylated histone H3 threonine 3 to activate the mitotic kinase Aurora B. *Science* 330, 235-239. [60]
- Higashi, T.L., Ikeda, M., Tanaka, H., Nakagawa, T., Bando, M., Shirahige, K., Kubota, Y., Takisawa, H., Masukata, H., and *Takahashi, T.S. (2012). The prereplication complex recruits XEco2 to chromatin to promote cohesin acetylation in *Xenopus* egg extracts. *Curr. Biol.* doi:10.1016/j.cub.2012.04.013 [1]
- Sato, A., Yamamoto, H., Sakane, H., Koyama, H., and *Kikuchi, A. (2010). Wnt5a regulates

distinct signaling pathways by binding to Frizzled2. *EMBO J.* 29, 41-54. [26]

Miyamoto, T., Porazinski, S., Wang, H., Boravina, A., Ciruna, B., Shimizu, A., Kajii, T., Kikuchi, A., Furutani-Seiki, M., and *Matsuura, S. (2011). Insufficiency of BUBR1, a mitotic spindle checkpoint regulator, causes impaired ciliogenesis in vertebrates. *Hum. Mol. Genet.* 20, 2058-2070. [1]

Sasaki, M., Kawahara, K., Nishio, M., Mimori, K., Kogo, R., Hamada, K., Itoh, B., Wang, J., Komatsu, Y., Yang, YR., Hikasa, H., Horie, Y., Yamashita, T., Kamijo, T., Zhang, Y., Zhu, Y., Prives, C., Nakano, T., Mak, TW., Sasaki, T., Marehama, T., Mori, M., and *Suzuki, A. (2011). Regulation of the MDM2-P53 pathway and tumor growth by PICT1 via nucleolar RPL11. *Nat. Medicine* 17, 944-951. [6]

Hoshino, T., Murao, N., Namba, T., Takehara, M., Adachi, H., Katsuno, M., Sobue, G., Matsushima, T., Suzuki, T., and *Mizushima, T. (2011). Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by expression of heat shock protein 70 in mice. *J. Neurosci.* 31, 5225-5234. [9]

Kashiwazaki, J., Yamasaki, Y., Itadani, A., Teraguchi, E., Maeda, Y., and Shimoda, C., and *Nakamura T. (2011). Endocytosis is essential for dynamic translocation of a syntaxin 1 ortholog during fission yeast meiosis. *Mol. Biol. Cell* 22, 3658-3670. [0]

*Tanaka, S., Katou, Y., Nakato, R., Shirahige, K., and *Araki, H. (2011). Origin-association of Sld3, Sld7 and Cdc45 proteins, specifies the timing of origin-firing. *Curr. Biol.* 21, 2055-2063. [2]

Welburn, J.P.I., Vleugel, M., Liu, D., Yates, J.R. III, Lampson, M.A., Fukagawa, T., and *Cheeseman, I.M. (2010). Aurora B phosphorylates spatially distinct targets to differentially regulate the kinetochore-microtubule interface. *Mol. Cell* 38, 383-392. [59]

Suzuki, A., Hori, T., Amano, M., Nishino, T., Usukura, J., Miyagi, A., Morikawa, K., and *Fukagawa, T. (2011). Spindle microtubules generate tension-dependent changes in the distribution of inner kinetochore proteins. *J. Cell Biol.* 193, 125-140. [13]

*Maeshima, K., Iino, H., Hihara, S., Funakoshi, T., Watanabe, A., Nishimura, M., Nakatomi, R., Yahata, K., Imamoto, F., Hashikawa, T., Yokota, H., and *Imamoto, N. (2010). Nuclear pore formation but not nuclear growth is governed by cyclin-dependent kinases (Cdks) during interphase. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 17, 1065-1071. [7]

Nishino, Y., Eltsov, M., Joti, Y., Ito, K., Takata, H., Takahashi, Y., Hihara, S., Frangakis, AS., Imamoto, N., Ishikawa, T., and *Maeshima, K. (2012). Human mitotic chromosomes consist predominantly of irregularly folded nucleosome fibres without a 30-nm chromatin structure. *EMBO J.* 31, 1644-53. [1]

Takahashi, A., Imai, Y., Yamakoshi, K., Kuninaka, S., Ohtani, N., Yoshimoto, S., Hori, S., Tachibana, M., Anderton, E., Takeuchi, T., Shinkai, Y., Peters, G., Saya, H., and *Hara, E. (2012). DNA damage signaling triggers degradation of histone methyltransferases through APC/C^{Cdh1} in senescent cells. *Mol. Cell* 45, 123-131. [1]

Kose, S.,*, Furuta, M., and Imamoto, N.* (2012). Hikeshi, a novel nuclear import carrier for Hsp70s, protects cells from heat-shock induced nuclear damage. *Cell* 149, 578-589.

(2) 特許の申請と取得

出願（取得を含む）数は合計 36 件で、以下に代表的な例を幾つかあげる。

上田宏、小嶋美樹（2008）. 抗原濃度測定法. 国際特許 PCT/JP2008/002049.

上田宏（2009）. 複数の蛋白質の間の相互作用を測定する方法（取得 P2002-23741）.

中山敬一、松本雅記（2009）. タンパク質の定量方法. 出願人：国立大学法人九州大学、特願 2009-169045.

岡澤均（2009）. Prophylactic/therapeutic agent for neurodegenerative disease. 出願人：国立大学法人東京医科歯科大学、特許公開 US-20090280488.

善本裕之、榎本賢一、堀越杏子、野上知識、大貫慎輔、大矢禎一（2009）. 酵母の細胞形態定量解析による生理状態把握技術の開発. 出願者：キリンビール（株）、特許公開 2011-30494.

広常真治（2010年11月29日）. 滑脳症治療剤. 出願人：公立大学法人大阪市立大学（特願 2010-264763）.

奥田晶彦（2010）. 人工性多能性幹細胞の製造方法. 国内出願：2010-030830（2010/2/16）
外国出願：PTC/JP2011/53110（2011/2/15）.

鈴木聡、他5名（2010年7月29日）. Suppression of onset and development of cancer by suppressing GLTSCR2/PICT1. 米国プロビジョナル出願（番号：61/368,880）.

和田忠士、竹田圭、半田宏（2011年7月22日）. 名称：mRNA の poly(A)鎖および／または 3'末端配列の一部を切断し、翻訳反応を抑制する技術. 出願人：公立大学法人横浜市立大学、株式会社陽進堂、国立大学法人東京工業大学（特願 2011-160512）.

(3) ホームページ

領域ホームページを <http://www.cellprolif.bio.titech.ac.jp/> に開設し、班員リスト、公開シンポジウムの日時・会場・プログラムを主体として、随時、更新した。ホームページへのアクセス数については、それを記録するシステムではないため、正確なところは不明である。さらに班員のほとんどは、自身の研究室のホームページを通じて、研究成果を公表している。

(4) 公開発表

(4-1) 領域主催の公開国際会議

- ・国際ミニワークショップ “Oocyte Maturation and the Cell Cycle”
平成 20 年 3 月 5 - 7 日 京都ガーデンパレス
- ・国際シンポジウム “Cell Cycle and Cell Architecture”
平成 21 年 2 月 26 - 28 日 名古屋・ルブラ王山
- ・国際ミニワークショップ “Chromosome Segregation Machinery”
平成 21 年 6 月 5 日 東京・癌研究会癌研究所
- ・国際シンポジウム “Cell Cycle and Development”
平成 22 年 3 月 15-18 日 京都ガーデンパレス
- ・国際シンポジウム “Cell Cycle and Cell Differentiation From A to Z”
平成 22 年 11 月 4 - 6 日 名古屋・ルブラ王山
- ・国際ミニワークショップ “Mitosis: Cell Proliferation Control”
平成 22 年 11 月 8 日 東京・癌研究会癌研究所
- ・国際シンポジウム “Cell Division”
平成 23 年 6 月 29 日 - 7 月 1 日 箱根・ホテル大箱根

・他に、細胞生物学会大会（平成 21 年と 23 年）、東工大・生命理工学研究科 GCOE プログラム「生命時空間ネットワーク」（平成 23 年）と国際会議を共催した（計 3 回）。
*上記会議のプログラムは領域ホームページに掲載している。なお、それぞれの会議は、参加者数は 100 人前後の規模であった。

*他に、班員による学会やシンポジウム等のオーガナイズはきわめて多数にのぼるが、列挙は省略。

（４－２）国内外での会議等での招待講演による発表

招待講演の総数は 410 件に及び、以下に国外での代表的な例を幾つかあげる。

- Matsuzaki, F. Enhancer suppressor screen for *Drosophila* aPKC mutants. *The 16th EMBO Workshop “Molecular and Developmental Biology of Drosophila”*, Crete, Greece, 2008, 6/24.
- Inagaki, M. Anti-phospho peptide antibodies - a tool to address the regulatory function of intermediate filaments and cell cycle progression in astrocytes. *The 6th European Conference on Intermediate Filaments (Nanofilaments) in Health and Disease*, Sweden, 2009, 6/20.
- Kishimoto, T. Dual lock for cell cycle arrest in unfertilized mature starfish eggs. *Les Treilles Conference “Meiotic Division in Oocytes”*, Les Treilles, France, 2009, 6/22-27.
- Hirabayashi, Y., et al. Temporal regulation of cortical neural precursor cell fate by polycomb group proteins. *EuroEpiStem--2009 Meeting*, Cambridge, UK, 2009.
- Maeshima, K. X-ray imaging of human genome. *JSPS Colloquium, Nobel Forum “Current approaches and future perspectives on the human genome, transcriptome and proteome”*, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, 2010, 1/19-20.
- Goshima, G. Mechanisms of microtubule nucleation and growth in cells. *EMBO Conference “Microtubules-structure, function”*, Heidelberg, Germany, 2010, 6.
- Fukagawa, T. Structural dynamics of inner-kinetochore for faithful chromosome segregation. *EMBO Workshop “Chromosome segregation and aneuploidy”*, Edinburgh, UK, 2010, 6.
- Ohya, Y. Hi-Content and Quantitative Morphological Screening for the Drug Targets in Yeast. *Keystone Symposium “Omics Meets Cell Biology”*, Alpbach, Austria, 2011, 5/12.
- Nakayama, K. I., et al. Comprehensive and unbiased identification of substrates for ubiquitin ligases by differential proteomic analysis. *Cold Spring Harbor Symposium “The Ubiquitin Family”*, Cold Spring Harbor, NY, USA, 2011, 5/18.
- Hirota, T. The switch-like activation of separase ensures chromosome segregation. *2nd Dynamic Kinetochore Workshop*, Vienna, 2011, 6/15-18.
- Nishida, H. How do ascidian embryos count the cell division rounds in each tissue lineage? *6th International Tunicate Meeting*, Montreal, Canada, 2011, 7/3-7.
- Chuma, S. Mammalian tudor related genes in the male germline. *44th Meeting of SSR*, Portland, USA, 2011, 7/31-8/4.
- Suzuki, A. et al. PICT1/GLTSCR2 is a critical nucleolar binding partner of RPL11 that regulates the MDM2-p53 pathway and tumor growth. *AACR Frontiers in Basic Cancer Research meeting*, San Francisco, USA, 2011, 9/17.
- Imamoto, N. Novel nuclear transport pathway operates during heat-shock-stress response. *EMBO Workshop “Mechanism of Nucleocytoplasmic Trafficking”*, Jerusalem Hills, Israel, 2011, 11.

(4-3) 領域班会議の開催

- ・初年度：平成19年10月30-31日 東京工業大学すずかけ台キャンパス
- ・第2年度：平成20年9月8-10日 御殿場・ホテル時之栖
- ・第3年度：平成21年9月1-3日 信州・ホテルアンビエント安曇野
- ・第4年度：平成22年7月26-28日 門司港ホテル
- ・第5年度：平成23年9月7-9日 米子・大山ロイヤルホテル

(4-4) 領域関連の邦文総説雑誌・書籍の刊行

- ・「細胞工学」平成21年1月号：「細胞周期研究の新たなステージ」と題して、特集を企画、刊行（岸本 編）。
- ・「細胞周期フロンティア」（佐方・稲垣・岸本 編）と題して、平成22年11月に共立出版から刊行（当初は「蛋白質・核酸・酵素」増刊号として企画したが、出版社の都合で単行本に変更）。

(5) 「国民との科学・技術対話」について

領域代表者は、本“対話”のために東工大の総合プロジェクト支援センター・社会人教育院が実施している公開講演会「東工大の最先端研究」において、「細胞をコピーする」と題して講演した（平成24年3月16日；東工大・田町キャンパス）。参加者総数は91人（満席）、アンケート回収率は82.4%で、アンケート調査結果は以下の通りであった。来場者の性別構成は男性が87%；年齢構成は50代以上が71%；勤め人が73%；リピーター（東工大の公開講演会等に参加した経験あり）が87%；興味関心傾向は“科学好き”が49%、の背景をもつ出席者に対して、講演の満足度（肯定的回答）は65~70%で、一定程度高い評価を得た。

他に、「京大アカデミックデーみんなで対話する京都大学の日」（平成24年3月10日；京都大学・百周年時計台記念館）で、「精子を作る幹細胞とその環境」と題したポスター発表（篠原美都）[来場者、346人；年齢構成は20歳以下から70代まで多様で、男女ほぼ半々；大いに満足とやや満足をあわせて82%]；「京大・女子高生車座フォーラム」（平成23年11月6日、120名；豊島）；「首都大・高校教員リカレント講座」（50名；川原）；JST女子中高生理系進路選択支援事業「女子中高生のための関西科学塾2011」で、実験講座「光るよ見えるよ、タンパク質」（篠原美紀）など。

さらに、高校生への出張講義等（スーパーサイエンスハイスクールを含む；竹内、豊島、五島、中村ら）は27件、市民講座や大学での公開講座（西田、今本ら）は9件。

新聞報道による研究成果の国民への発信： 佐方（Dev. Cell, 2011；読売ほか）、竹内（Development, 2011；毎日ほか）、平林（Neuron, 2009；朝日ほか）、稲垣（J. Cell Biol., 2012；朝日ほか）、板橋（Nat. Methods, 2009；日経ほか）、松本邦弘（Nat. Commun., 2011；朝日ほか）をはじめとして、領域メンバーからの申告があった限りでも、新聞報道の総数は50件を越えている。

7. 研究組織と各研究項目の連携状況

(1) 研究組織

採択年度	氏名	所属(機関名)	所属(部門)	職名	研究課題名
19 20 21 22 23					

<総括班>

○ ○ ○ ○ ○	代岸本 健雄	東京工業大学	生命理工学研究科	教授	細胞周期フロンティア——増殖と分化相関
○ ○ ○ ○ ○	分佐方 功幸	九州大学	理学研究院	教授	
○ ○ ○ ○ ○	分稲垣 昌樹	愛知県がんセンター (株)三菱化学学生命科 学研究所 鳥取大学	発がん制御研究部 研究部門 医学部	部長 主任研 究員 教授	
○ ○ ○ ○ ○	分竹内 隆				
○ ○ ○ ○ ○	協浅島 誠	東京大学	総合文化研究科	特任教授	(評価委員)
○ ○ ○ ○ ○	協山本 雅	東京大学	医科学研究所	教授	
○ ○ ○ ○ ○	協正井 久雄	(財)東京都医学総合 研究所	ゲノム医科学研究分 野	分野長	

<A01>「発生の細胞周期制御」計画班

○ ○ ○ ○ ○	代岸本 健雄	東京工業大学	生命理工学研究科	教授	卵細胞における細胞周期の開始機構
○ ○ ○ ○ ○	分千葉 和義	お茶の水女子大学	理学部	教授	
○ ○ ○ ○ ○	代佐方 功幸	九州大学	理学研究院	教授	初期発生における正および負の細胞周期制御の研究
○ ○ ○ ○ ○	分和田 忠士	東京工業大学 横浜市立大学	生命理工学研究科 生命ナノシステム研究科	准教授	
○ ○ ○ ○ ○	代中山 啓子	東北大学	医学研究科	教授	細胞増殖から細胞分化への分岐点を解明する
○ ○ ○ ○ ○	代竹内 隆	(株)三菱化学学生命科 学研究所 鳥取大学	研究部門 医学部	主任研 究員 教授	発生過程における細胞増殖の停止機構および細胞 分化との相互作用の解析
○ ○ ○ ○ ○	分中山 敬一	九州大学	生体防御医学研究所	教授	
○ ○ ○ ○ ○	代松崎 文雄	(独)理化学研究所	発生再生科学総合研 究センター	グループ ディレク ター	幹細胞システムにおける非対称分裂による増殖と 分化の振り分け機構
○ ○ ○ ○ ○	代久永 真市	首都大学東京	理工学研究科	教授	神経細胞におけるCdk5/p35の活用戦略と シグナル伝達抑制因子としての役割

<A01>「発生の細胞周期制御」公募班

○ ○ ○ ○ ○	平林 祐介	東京大学	分子細胞生物学研究 所	助教	ニューロン数決定におけるWntシグナルによる 増殖と分化のカップリングメカニズム
○ ○ ○ ○ ○	山口 良文	東京大学	薬学系研究科	助教	脳神経系発生過程において組織サイズ・増殖制御に 死細胞-生細胞相互作用が果たす役割
○ ○ ○ ○ ○	依馬 秀夫	東京大学 慶應義塾大学	医科学研究所 医学部	特任准 教授	造血幹細胞の運命を支配するG2期細胞内シグナ ルの解析
○ ○ ○ ○ ○	服部 浩一	東京大学	医科学研究所	特任准 教授	骨格筋細胞の分化増殖過程における細胞周期制御機 構
○ ○ ○ ○ ○	岡澤 均	東京医科歯科大学	難治疾患研究所	教授	神経幹細胞の細胞周期制御によるブレインサイズ 決定機構の解析
○ ○ ○ ○ ○	味岡 逸樹	東京医科歯科大学	脳統合機能研究セン ター	准教授	発生期に新しく誕生した神経細胞が分化過程で増殖能 を失うメカニズム
○ ○ ○ ○ ○	川上 厚志	東京工業大学	生命理工学研究科	准教授	再生における細胞増殖のチェックポイントメカニズム
○ ○ ○ ○ ○	小出 寛	金沢大学	医学研究科	准教授	オーファン核内受容体LRH-1によるES細胞 の増殖制御機構
○ ○ ○ ○ ○	篠原 美都	京都大学	医学研究科	助教	前期:精子幹細胞の細胞周期の調節機構の解明 後期:精子幹細胞の寿命制御における細胞周期 調節分子の役割の解明
○ ○ ○ ○ ○	藤森 俊彦	京都大学 基礎生物学研究所	医学研究科	助教 教授	胚の形作りを制御する局所的細胞周期の調節
○ ○ ○ ○ ○	中馬 新一郎	京都大学	再生医科学研究所	助教	生殖幹細胞の増殖から減数分裂移行を制御するシ グナル伝達クロストーク
○ ○ ○ ○ ○	磯谷 綾子	大阪大学	微生物病研究所	助教	雄性生殖細胞の分裂再開を制御する分子メカニズ ムの研究
○ ○ ○ ○ ○	西田 宏記	大阪大学	理学研究科	教授	ホヤ胚発生における発生運命決定・細胞分化と細胞 分裂回数制御の関係

採択年度				氏名	所属(機関名)	所属(部門)	職名	研究課題名	
19	20	21	22						23
	○	○			安達 卓	神戸大学	理学研究科	准教授	二核細胞集団の増殖分化と存在意義
	○	○			瀧原 義宏	広島大学	原爆放射線医科学研究所	教授	造血幹細胞の活性を支持する Geminin の分子制御機構の解析
	○	○			川原 裕之	首都大学東京	理工学研究科	教授	新規ズィンクフィンガー蛋白質による細胞増殖と卵成熟の制御機構
			○	○	相垣 敏郎	首都大学東京	理工学研究科	教授	ショウジョウバエ卵細胞における減数分裂制御シグナルの解明
	○	○			奥田 晶彦	埼玉医科大学	医学部	教授	E S 細胞特有の細胞増殖調節における U T F 1 遺伝子の役割
			○	○	谷口 喜一郎	学習院大学	理学部	助教	二核細胞をつくりだす細胞周期制御
	○	○			國仲 慎治	慶應義塾大学	医学部	助教	哺乳類動物における A P C 活性化因子 C d h 1 による多倍体化制御機構とその意義の解明
	○	○	○	○	川内 健史	慶應義塾大学	医学部	講師	前期:神経細胞の分化成熟過程における細胞周期関連タンパク質の役割 後期:分化相において細胞周期関連分子が正常脳形成および病態脳への変換に果たす役割の解明
			○	○	関 由行	関西学院大学	理工学部	講師	始原生殖細胞による細胞増殖を介したエピゲノム情報の希釈と減数分裂能の獲得
	○	○	○	○	大谷 直子	(財)癌研究会癌研究所	がん生物部	主任研究員	前期:分子イメージングを利用した C D K インヒビター p 2 1 の生体内機能の解明 後期:メタボリックストレス応答における C D K インヒビターの役割
	○	○	○	○	津田 玲生	国立長寿医療センター	老化機構研究部	室長	前期:細胞周期抑制因子による感覚細胞の生存維持機構 後期:G 1 期抑制因子による感覚細胞の長期生存維持メカニズム解析

< A 0 2 > 「細胞周期の基本制御と解析システム」計画班

○	○	○	○	○	代 稲垣 昌樹	愛知県がんセンター	発がん制御研究部	部長	チェックポイントとリン酸化抗体
○	○	○	○	○	分 中西 真	名古屋市立大学	医学研究科	教授	
			○		分 佐谷 秀行	慶應義塾大学	医学部・先端医科学研究所	教授	
○	○	○	○	○	代 広田 亨	(財)癌研究会癌研究所	実験病理部	部長	M 期キナーゼによる分裂装置構成分子の動態制御
○	○	○	○	○	代 北川 雅敏	浜松医科大学	医学部	教授	ユビキチンシステムによる細胞周期制御
○	○	○	○	○	分 渡邊 信元	(独)理化学研究所	長田抗生物質研究室	先任研究員	
○	○	○	○	○	代 大矢 禎一	東京大学	新領域創成科学研究所	教授	細胞の形態とサイズの細胞周期制御の分子機構
○	○	○	○	○	分 平田 大	広島大学	先端物質科学研究科	教授	

< A 0 2 > 「細胞周期の基本制御と解析システム」公募班

			○	○	村上 洋太	北海道大学	理学研究院	教授	細胞周期進行にともなうヘテロクロマチン機能制御機構の解明
			○	○	田中 耕三	東北大学	加齢医学研究所	准教授	出芽酵母をモデルとした、細胞周期停止の持続による細胞死誘導機構の解明
				○	水野 健作	東北大学	生命科学研究所	教授	細胞周期依存的な中心体一基底小体変換の制御機構と細胞増殖制御
			○	○	木村 圭志	筑波大学	生命環境科学研究科	准教授	前期:コンデンシンによる細胞周期特異的なクロマチン構造の制御 後期:ホスファターゼの新規機能を介した染色体動態制御
				○	中野 賢太郎	筑波大学	生命環境科学研究科	講師	アクチオシンの相互作用を調節して収縮環形成を促す Rng 2 の制御機構
			○	○	北村 俊雄	東京大学	医科学研究所	教授	M g c R a c G A P による細胞周期と増殖分化の統合的調節機構の解析
			○	○	大杉 美穂	東京大学	医科学研究所	准教授	前期:分裂期キナーゼ P l k 1 基質群の解析を通して医学薬学研究部新たな紡錘体形成機構の解明 後期:微小管と微小管制御因子の相互制御機構による分裂期紡錘体制御

採択年度			氏名	所属(機関名)	所属(部門)	職名	研究課題名
19	20	21					
	○	○	内藤 幹彦	東京大学 国立医薬品食品衛生研究所	分子細胞生物学研究所 機能生化学部	准教授 部長	Apo11onによる細胞周期制御因子のユビキチン化と細胞分裂期の制御
	○	○	上田 宏	東京大学	工学系研究科	准教授	抗リン酸化ペプチド抗体を用いた細胞周期制御機構の可視化
		○	佐藤 政充	東京大学	理学系研究科	助教	減数分裂における細胞分裂装置の再編成機構
		○	小西 昭充	東京医科歯科大学	難治疾患研究所	特任助教	DNA損傷チェックポイント回復機構の解析:細胞は如何に細胞周期を再開させるのか?
		○	山本 歩	静岡大学	理学部	准教授	減数分裂におけるAPC制御機構の解明
	○	○	天野 睦紀	名古屋大学	医学研究科	准教授	細胞増殖・分化に関わる蛋白質リン酸化酵素の新規基質スクリーニング法の開発
		○	五島 剛太	名古屋大学	理学研究科	教授	オーグミン依存的微小管形成が分裂期スピンドル機能を支える分子メカニズム
		○	松本 邦弘	名古屋大学	理学研究科	教授	ROCOキナーゼファミリーLRRK1による細胞質分裂制御機構
	○	○	中山 和久	京都大学	薬学研究科	教授	細胞質分裂の調節における低分子量GTPaseとそのエフェクターの役割
	○	○	加納 純子	京都大学 大阪大学	生命科学研究所 蛋白質研究所	助教 准教授	Tel2-P13K相互作用ネットワークの解明
	○	○	豊島 文子 前期:A02 後期:A01	京都大学	ウイルス研究所	教授	A02:細胞分裂軸を制御するキナーゼのスクリーニングと機能解析 A01:皮膚基底細胞の非対称分裂におけるc-Ablの機能解析
		○	松本 智裕	京都大学	放射線生物研究センター	教授	スピンドルチェックポイントの解除機構の解明
	○	○	篠原 美紀	大阪大学	たんぱく質研究所	准教授	前期:細胞周期とDNA傷害修復のコーディネート機構の解析 後期:CDK1によるリン酸化を介した細胞周期依存的DSB修復制御機構
		○	木村 宏	大阪大学	生命機能研究科	准教授	G2期におけるauroraBによるヒストンリン酸化の意義
		○	高橋 達郎	大阪大学	理学研究科	助教	新規試験管内モデル系を用いた姉妹染色体接着反応の分子機構の解析
		○	山本 英樹	大阪大学	医学研究科	准教授	細胞分裂期におけるWntシグナル因子Dvlによる紡錘体形成の制御機構
	○	○	鎌田 真司	神戸大学	バイオシグナル研究センター	准教授	細胞増殖制御におけるカスパーゼの役割
	○	○	木俣 行雄	奈良先端科学技術大学院大学	バイオサイエンス研究科	助教	小胞体ストレス応答と細胞周期制御
	○	○	加藤 順也	奈良先端科学技術大学院大学	バイオサイエンス研究科	教授	p53制御ユビキチンリガーゼ群によるチェックポイント制御
	○	○	泉 秀樹	広島大学	原爆放射線医学研究所	助教	PLK1による分裂期における両極性紡錘体形成機構のメカニズムの解明
		○	松浦 伸也	広島大学	原爆放射線医学研究所	教授	M期紡錘体チェックポイント分子BUBR1による紡錘体軸形成機構
	○	○	松本 雅記	九州大学	生体防御医学研究所	助教	大規模リン酸化プロテオーム解析による細胞周期制御機構の解明
		○	鈴木 聡	九州大学	生体防御医学研究所	教授	核小体を起点としp53を制御する新規分子による細胞増殖制御機構
		○	水島 徹	熊本大学 慶應義塾大学	医学薬学研究部 薬学部	教授	ORCのリン酸化による、細胞周期制御
		○	岡田 聖裕	首都大学東京	戦略研究センター	准教授	染色体分配装置の細胞周期依存的構築機構
	○	○	広常 真治 前期:A02 後期:A01	大阪市立大学	医学研究科	教授	A02:増殖と分化のスイッチング神経細胞における細胞周期制御の解明 A01:増殖と分化のスイッチング細胞周期制御因子の非分裂細胞における新たな役割の解明
		○	中村 太郎	大阪市立大学	理学系研究科	教授	DDKによる減数分裂、配偶子膜形成のカップリングの制御メカニズム
	○	○	西谷 秀男	兵庫県立大学	生命理学研究科	教授	タンパク質分解による複製のライセンス化制御

採択年度				氏名	所属(機関名)	所属(部門)	職名	研究課題名	
19	20	21	22						23
	○	○			馬淵 一誠	学習院大学	理学部	教授	分裂酵母の細胞質分裂におけるポロキナーゼの役割
	○	○	○	○	板橋 岳志	早稲田大学	理工学術院	講師	前期:スピンドルチェックポイントの制御機構 -力計測・分子操作・顕微動態解析による研究- 後期:M期チェックポイント機構における力の 制御基盤の創成
	○	○			寺田 泰比古	早稲田大学	先進理工学研究科	教授	中心体成熟と複製を制御する遺伝子群の単離と機能 解析
	○	○			太田 智彦	聖マリアンナ医科大学	医学部	准教授	HERC2によるS期およびG2/M期チェックポ イント制御機構の解析
	○				杉浦 麗子	近畿大学	薬学部	教授	モデル生物を用いた細胞増殖と分化のリン酸化依 存的スイッチ機構の解析
			○		深川 竜郎	国立遺伝学研究所		教授	細胞周期のM期進行を制御するセントロメアタンパク質 のダイナミクス
			○	○	田中 誠司	国立遺伝学研究所		助教	細胞周期における染色体DNA複製の高次制御機構
			○		前島 一博	国立遺伝学研究所		教授	増殖相と分化相におけるクロマチン構造基盤の解析
			○	○	定塚 勝樹	基礎生物学研究所		助教	コンデンシン結合による細胞周期特異的染色体構造の 変化
	○	○			今村 健志	(財)癌研究会癌研究 所	生化学部	部長	癌遺伝子c-Ski/SnoNによるp53機能制 御と発癌機構の解明
		○	○		原 英二	(財)癌研究会	がん生物部	部長	細胞老化の不可逆性を規定する分子機構の解明
	○	○			石井 俊輔	(独)理化学研究所	石井分子遺伝学研 究室	主任研 究員	細胞増殖と細胞分裂のカップリング機構
	○	○			木下 和久	(独)理化学研究所	平野染色体ダイナ ミクス研究室	専任研 究員	染色体構築因子コンデンシンの細胞周期特異的活性 の探索・解析
			○		今本 尚子	(独)理化学研究所	基幹研究所	主任研 究員	核膜孔複合体形成開始のトリガーとなるサイクリン依 存性キナーゼターゲット分子の解析

<各年度当初の研究班への参加者数：5ヶ年間では総数91名>

		年度	平成19年	平成20年	平成21年	平成22年	平成23年
<A01>	計画班	代表者	6	6	6	6	5
		分担者	3	3	3	3	2
	公募班	-	16	15	15	13	
<A02>	計画班	代表者	4	4	4	4	4
		分担者	3	3	3	4	2
	公募班	-	26	25	30	24	
各年度総数			16	58	56	62	50

(2) 研究連携

情報交換に始まり、実験ノウハウや研究材料の提供、研究手法の共有化や共同実験等、多彩かつ多段階に班員間の共同研究がなされた。これらに際しては、研究項目間や計画班・公募班間で、領域の設定目的に沿うように常にフィードバックをかけながら、互いに補完するように共同研究を進めた。

その結果、共同研究が論文発表に至ったケースとして、久永/川原(計画・公募間)(Cdk5活性化因子p35の分解による神経細胞死; J. Biol. Chem., 2009)、岸本/広田(項目間)(Auroraの解析; Oncogene, 2011)、岸本/和田(未受精卵の分裂停止機構; Development, 2009)、篠原美都/中馬(精子幹細胞のニッチの解析; Cell Stem Cell, 2008)、竹内/北川(項目間)(GATA4の分解; Development, 2011)、原/竹内(公募・計画間)

8. 研究費の使用状況

初年度では計画研究班経費のかかなりの部分は、大型機器の購入などの設備投資に充てられた。主なものとしては、蛍光標識二次元ディフレンスゲル電気泳動解析装置（岸本）、蛍光システム自動制御顕微鏡（竹内）、高感度冷却 CCD デジタルカメラ（松崎）、共焦点顕微鏡（久永）、マイクロマニプレーター（稲垣）、FRAP/画像解析装置（広田）、FACS（北川）等がある。次年度以降に購入したのものも含め、大型機器は、班員間の研究連携に際しても共用によって有効活用された（岸本-広田、竹内-北川、稲垣-上田、広田-大谷など）。

第二年度以降の計画班あるいは公募班の経費は、相当部分が消耗品費と人件費に充当され、研究計画に沿って順当に使用された。

総括班経費の主たる部分は、国際会議と領域班会議の開催に使用した。これらによって、新たな人々の繋がりを築くとともに、領域の研究成果の国内外への発信、日本における細胞周期関連分野の底上げに貢献した。

国際会議の開催にあたっては、シニア・中堅型だけでなく、中堅・若手型も組織して、若手研究者の国際交流の促進をめざした。あるいは、国内学会の大会（細胞生物学会など）での国際シンポジウムに連動させ、成果発信の範囲を広げることも目指した。これらにより、総括班経費を有効活用した。

なお、研究費の計画班、公募班毎の年度別内訳は以下の通りであった。

(単位千円)

年度	平成19年 (2007年)	平成20年 (2008年)	平成21年 (2009年)	平成22年 (2010年)	平成23年 (2011年)	総計
総括班	6,500	7,400	12,000	7,400	12,000	45,300
計画班	202,700	201,500	239,900	232,000	191,500	1,067,600
公募班	-	128,000	121,300	126,100	110,800	486,200
総計	209,200	336,900	373,200	365,500	314,300	1,599,100

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度

本領域で得られた多彩な研究成果は、卵から個体発生における増殖と分化の制御の横断的研究と総括される。これらは、いずれもが細胞周期制御に立脚しているにもかかわらず、細胞生物学に始まり、発生生物学、神経科学、幹細胞生物学など、極めて広汎な基礎生物学に多大に貢献するというのが、本領域の大きな特色である。それらはおのずと、癌、神経疾患、その他の疾病の原因究明や治療、再生医療等への波及効果をもつ。

その中でも特筆すべきものを3件あげると：

- (1) 佐方による、カエル未受精卵の分裂停止機構の解明 (Dev. Cell, 2011) : Y. Masui によって1971年に提唱されたCSF (cytostatic factor) への完全解答であり、40年来の懸案の決着として、基礎生物学の歴史におけるマイルストーンとなるものである。
- (2) 竹内による、心筋細胞の増殖・分化制御の解明 (Development, 2011) : 細胞周期制御因子が細胞分化を抑制する分子機構を鮮やかに解き明かしたものであり、基礎生物学へのインパクトに限らず、新規の心臓再生医療法の開発につながるものである。
- (3) 稲垣による、一次繊毛が増殖と分化を統合する司令塔的役割を果たす分子機構の解明 (J. Cell Biol., 2012) : 細胞周期制御因子が中心体 (紡錘体と一次繊毛) の制御を介して増殖と分化の両方を統御する分子機構を判明させたものであり、増殖と分化の相関についての新規パラダイムを創出するとともに、癌をはじめとした種々の疾患に対する薬剤開発にも寄与するものである。

上記の他に着目すべきものとして、受精卵の分裂開始機構解明 (岸本) の、基礎生物学へのインパクト； 細胞周期関連因子による神経機能制御の発見 (久永、川内) の、神経科学や神経変性疾患の治療等への波及効果； 幹細胞の機能維持や増殖・分化制御の機構の解明 (松崎、中山敬一、篠原美都、瀧原) の、再生医療やがん根絶へのインパクト； マウス生体胚でのカスパーゼ活性化の可視化 (山口) による、ライブイメージングの新たな可能性へのインパクト； 各種プロテアーゼの骨格筋細胞の増殖・分化への関与の発見 (服部) の、再生医療への波及効果； 生殖幹細胞の体細胞型分裂から減数分裂への移行システムの作出とその機構の解明 (中馬) の、医学応用や生物資源利用への波及効果； Quenchbody の開発 (上田) による、タンパク質リン酸化のライブイメージングの可能性； 紡錘体の力学特性の計測 (板橋) による、生物物理学と細胞生物学の融合などがあげられる。

これらの研究成果の論文が出版された際のインパクトの指標として、発表誌や他の雑誌での特別記事 (in this issue など) が挙げられる。申告のあっただけでも、発表誌での特別解説は20件を越えており、Nature 2007, News and Views (岸本)、Cell Stem Cell 2008, Preview (篠原美都)、PNAS 2008, This Week in PNAS (瀧原)、J. Cell Biol. 2012, In This Issue と In Focus (稲垣)、PNAS 2012, In This Issue (板橋)、Plant Cell 2012, In Brief (五島)、J. Cell Biol. 2011, In Focus (深川)、Nat. Med. 2011, News and Views (鈴木)、などがある。発表誌以外での特別記事としては、Nat. Neurosci. 2011, News and Views (松崎)、Cell 2009, Leading Edge (平林)、Nature 2012, Research Highlights (山口)、Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2009, Research Highlights (広田)、Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2012, Research Highlights (今本)、などがある。こうした事実も、本領域で得られた研究成果のインパクトの大きさを支持している。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況

領域の研究計画に参画した学生、ポスドク、助教等の研究終了後の動向を、アカデミアにポストを得た人数で示すと、以下のように集計された：ポスドク（国内）、26名；ポスドク（海外）、14名；大学助教に就職、16名（東京大学工学系研究科、九州大学医学研究科、神戸大学医学研究科、新潟大学医歯学総合研究科、金沢大学、首都大学東京など）；講師に就職、4名（名古屋市立大学など）；准教授に昇進、4名（名古屋大学医学系研究科、弘前大学など）；国立研究所の研究員、2名（国立医薬品食品衛生研究所など）；室長、3名（国立長寿医療研究センター研究所など）。博士課程や修士課程を終えて製薬会社等の研究員に職を得たものも相当数いるが、多くがアカデミアに残っており、本領域は若手研究者の育成にも大きく貢献したといえる。

領域に参画した班員についても、「最先端・次世代研究開発支援プログラム」への採択により7名（うち6名は公募班員）が、新学術領域・計画研究への採択により7名（うち4名は公募班員）が、途中で班員を辞退した。これは本領域にとっては痛手ともいえただが、本領域にそれだけの高いレベルの班員が多数参画し、本領域でのサポートによりその研究が発展してこれらの採択に至ったと考えられる。そのほとんどは若手研究者であることから、本領域は若手研究者の成長と実質的なステップアップに大いに寄与したといえる。これは本領域の大きな成果の一つである。

11. 総括班評価者による評価の状況

浅島 誠 評価委員

この特定領域研究で最も大きなテーマは増殖と分化という二律背反性について、生体のもつ複雑さと多様性を細胞周期制御関連因子という形で、しめしたことは大きな成果といえる。その時、このような現象が、組織や発生期間に影響している成果を示したことは大きい。しかしながら、最近の1分子計測や分子イメージングの進歩があるので、その分子メカニズムの解明について、何故組織などで、そのようなことがおこるのか、の記述があっても良いと思われる。そこには細胞の反応性や細胞のヒストリーが介在していると思われる。いずれにしてもこの領域の成果は極めて大きく、設定目的には十分に達成しているといえる。

山本 雅 評価委員

これまで、年度ごとに本領域の活動に関してのコメントを記してきたが、振り返ってみると細胞の増殖と分化という二つの面に分子/細胞生物学的手法で真っ向に取り組んでいるという趣旨のコメントに終止した様に思う。実際に最終年度を終えた段階で、細胞周期制御研究を基盤にした、細胞増殖と細胞分化の二面性の統合的理解に向けた研究が、分子レベル細胞レベルで大変良く進んだと云える。つまり、総括班長のリーダーシップと計画班員のまとまりが核となり、「細胞増殖と細胞分化の両分野を横断する細胞周期研究のフロンティアを創成することを期する」という本領域の目標が達成されていると云えよう。「二律背反」というキャッチフレーズを班員のなかに浸透させたことが、私から見てもこの研究班の活性を高めたように見える。生体は環境に応答して生命活動を営んでいるが、その基本は細胞が外来情報に応答して増殖、分化、機能する仕組みにある。増殖と分化の課題に真っ向から取り組んだ本研究領域の成果は、我が国の生命科学の基礎を強くする上で期待されるどころであり、個々の班員（計画も公募も）や、この研究領域の中で育成された若手研究者の今後の発展を期待したい。また年度コメントで計画班員が impact の高い研究を進めることを期待する旨を記したが、特に大きな不満があったということではない。計画班員が“強い”ことがこの領域の魅力を高めるという視点でのコメントであり、今終了時に論文の成果をみると、途中での辞退者があったにも拘らず、最後の年度まで優れた研究がなされていたことが分かる。

正井久雄 評価委員

本特定領域研究では、細胞の増殖と分化の相関について細胞周期の観点から解明するという、生物学上きわめて重要な課題のひとつに正面から取り組んだものである。領域は A01：発生の細胞周期制御と A02：細胞周期の基本制御と解析システムの二つの項目に分けられ、それぞれが、多様な発生・分化システムにおける細胞周期制御メカニズムの探索、酵母と培養細胞を主体として細胞分裂・染色体分配・形態・極性制御など、細胞周期制御の基本メカニズムの解明を目指した。その研究目標の性質から、きわめて多様な細胞システム（生殖細胞、組織幹細胞、胚性幹細胞、分化正常細胞、分裂停止神経細胞、老化細胞、がん細胞など）を対象として研究は進められた。その結果、一見方向性が不明確になっているような印象を与えたこともあったが、「増殖と分化の相関」という大きな課題に対して何らかの原理を見出すためには、避けられないことであり、このような多様な研究が一つの特定領域の元で進行したことは極めて意義深いことである。その中で、細胞周期制御因子が増殖誘導のみでなく、分化誘導にも関与するという二面性を一般化できたことは大きな成果である。それと同時に増殖と分化を同時に促進あるいは抑制するシステムを発見したことも重要である。これらの発見は新しい概念の形成につながるものであるが、このような多様な研究がひとつの特定領域の元に集合してなされた結果初めて可能になったものであると思われる。期間内に 1000 報に近い優れた論文が発表されており、支援に見合う十分な成果が挙げられたと言える。また、本特定領域研究は、幅広い研究分野で今後活躍が期待される若い研究者の発掘・支援・養成という点でも極めて重要な役割を果たした。