

1. 研究課題名：減数分裂における制御機構

2. 研究期間：平成16年度～平成20年度

3. 研究代表者：山本 正幸（東京大学・大学院理学系研究科・教授）

#### 4. 研究代表者からの報告

##### (1) 研究課題の目的及び意義

有性生殖はゲノムの組換えを可能にし、多様で複雑な生命世界を生み出す原動力となったと考えられる。有性生殖の分子機構の解明は、生命の辿ってきた歴史を知るためにも、生殖細胞の形成不全や染色体分配の異常などの疾病を根本から理解するためにも重要である。有性生殖過程のうち、減数分裂は、接合・受精に先立ち正しく染色体数を半減させ、相同染色体間に高頻度の組換えを誘発して遺伝情報の交換をもたらす極めて重要なステップである。本研究では、分裂酵母を主要な研究対象として、以下の5課題を通じ、減数分裂のメカニズムと制御を分子レベルで解明することを目指す。(1) 減数分裂に必要とされるいくつかの mRNA は、栄養増殖時に自身を積極的に不安定化する領域をもつことを見いだした。この不安定化の機構を解明するとともに、減数分裂開始時にそれらを安定化する機構を明らかにする。(2) 外界の状態と細胞の生理状態をつなぐ TOR キナーゼに注目して解析を進め、分裂酵母で減数分裂の引き金となる窒素源飢餓の情報伝達経路を解き明かす。(3) 減数分裂の開始と第一分裂の促進に枢要な働きをする RNA 結合タンパク質 Mei2p の分子機能の特定を進める。(4) 減数分裂に特徴的な染色体構造の構築や核運動に関わる分子を同定し、機能を解明する。(5) 減数第二分裂を行うために、第一分裂後にサイクリン分解を阻害して CDK 活性を適切なレベルに保持する Mes1p を見いだした。その解析を通じて減数第二分裂の理解を深める。

##### (2) 研究の進展状況及び成果の概要

目的で述べた5課題ごとに分けて述べる。(1) 体細胞分裂周期において減数分裂のための mRNA を転写直後に取り除くのに関わる新規 RNA 結合タンパク質 Mmi1p を発見し、10 以上の減数分裂関連遺伝子の mRNA が Mmi1p による選択的除去を受けることを示した。さらに、減数分裂制御因子 Mei2p が、減数分裂の際に Mmi1p を核内の一点に引きつけて Mmi1p を減数分裂特異的 mRNA から隔離し、これらの mRNA が安定に働けるようにしていることを証明した。この選択的除去には RNA 分解酵素複合体の exosome が関わること、さらに mRNA のポリアデニレーションが深く関係することを認めている。(2) 分裂酵母の2つの TOR キナーゼのうち、Tor2p の機能が低下すると細胞は窒素源飢餓にさらされた場合と同様の遺伝子発現パターンを示し、有性生殖を開始することが分かった。分裂酵母における TOR 複合体構成因子の同定を進め、TORC1 と TORC2 のサブユニット構成を解明した。(3) Mei2p の分子機能は(1)でその一部が明らかになった。さらに残された未知の機能について解析を進めている。(4) 新たな紡錘極体構成因子の Hrs1p を同定し、Hrs1p が間期微小管を星状微小管へと再編成して減数分裂特異的な核運動を可能にすることを証明した。ダイナクチンサブユニット Ssm4p、微小管を束ねる Ase1p、ダイニン中軽鎖の核運動への関与を証明した。(5) APC による cyclin B の分解を阻害して第二分裂に必要な MPF 活性を確保する役割をもつ Mes1p につき、遺伝的に相互作用する因子を探索している。

#### 5. 審査部会における所見

##### A (現行のまま推進すればよい)

本研究は研究代表者自身による Mei2 の発見に基づく非常にオリジナリティーの高い研究であり、減数分裂の制御メカニズムの解明に向けて確実に成果を上げている。DSR (determinant of selective removal) とそれに結合する Mmi1p の同定に加えて、exosome の機能や TOR キナーゼ経路のシグナル伝達に関する新発見もあり、また、減数分裂特異的 mRNA 分解にポリアデニレーションが深く関与している可能性があるという興味深い知見など、さらに追求すべき課題も設定され、今後の進展が期待できる。研究の流れも洗練されており、特に Mmi1p 因子が減数分裂遺伝子 mRNA の「選択的除去」に働いていることを実証した意義は大きい。研究の成果も着実にインパクトのある雑誌に掲載しており、独自の切り口による本研究の展開により、今後も多方面へ影響力のある仕事がなされることを期待する。