

科学研究費補助金（特別推進研究）公表用資料
〔事後評価用〕

平成16年度採択分

平成21年 3月31日現在

研究課題名（和文） 減数分裂における制御機構

研究課題名（英文） Regulatory mechanisms of meiosis

研究代表者

山本 正幸（YAMAMOTO MASAYUKI）

東京大学・大学院理学系研究科・教授



研究の概要：分裂酵母を材料に減数分裂を制御する分子機構を解析し、減数分裂のための遺伝子の mRNA にはそれらを栄養増殖時には細胞から選択的に取り除くための目印が埋め込まれていることを発見し、またそれらが減数分裂時には安定化できるメカニズムを解明した。

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・分子生物学

キーワード：RNA／細胞周期／減数分裂

1. 研究開始当初の背景

減数分裂は、生殖細胞で正しく染色体数を半減させ、また染色体間に高頻度で遺伝情報の交換をもたらす有性生殖のための重要な過程である。進化に寄与した大事な仕組みであり、減数分裂の制御機構の解明は生命のより深遠な理解へと我々を導く。

2. 研究の目的

(1) 減数分裂に必要な mRNA には栄養増殖時にそれらを積極的に不安定化する領域が組み込まれていることを認めた。この新しい制御の詳細を明らかにし、減数分裂開始シグナルに呼応して mRNA の安定化を図る機構を明らかにする。

(2) 栄養源を識別して減数分裂を誘導する情報伝達経路の解明を図る。

3. 研究の方法

代表者らが永年解析し、減数分裂研究の最前線にある材料の分裂酵母を主要な研究対象とし、分子遺伝学、生化学、細胞生物学的技法をあわせて、以下に取り組む。

(1) 減数分裂のための mRNA の不安定化に関わる因子を明らかにする。またそれらと減数分裂マスター制御因子 Mei2p の機能の関連を追究する。

(2) TOR は外界の状況を細胞の生理状態に反映させるのに重要なプロテインキナーゼで、分裂酵母では有性生殖の制御に関わっている。TOR 情報伝達経路の因子を解明し、栄養源識別との関係を明らかにする。

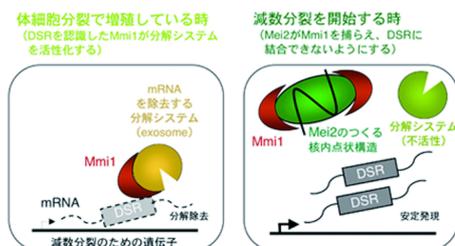
4. 研究の主な成果

(1) 減数分裂に必要とされるいくつかの mRNA には、それらを体細胞分裂周期において積極的に不安定化させる領域 (DSR) が組み込まれていることを先行研究で認めた。本研究では分子遺伝学的スクリーニングによりこの機構に関わる主要な因子の同定に成功し、Mmilp と命名した。Mmilp は YTH ファミリーに属する新規 RNA 結合タンパク質で、DSR に特異的に結合した。Mmilp を欠くと細胞は生育に著しい遅れを見せ、Mmilp の温度感受性株は高温で十数種の減数分裂特異的遺伝子の mRNA を蓄積した。これらのことから、Mmilp は、栄養増殖期に減数分裂特異的 mRNA を取り除く働きをしていることが分かった。さらに Mmilp と相互作用する因子を探索し、リボヌクレアーゼ複合体である exosome が Mmilp と共同して働くことを明らかにした。この新しい制御機構を「mRNA の選択的除去」と名づけ提唱した。

Mmilp の細胞内局在を調べたところ、減数分裂時には核内の一点に集結することが明らかとなった。しかもその点は、我々が先に明らかにしていた、減数分裂マスター制御因子 Mei2p が減数第一分裂を誘導する際に核内に作るドット構造と一致していた。Mei2p は meiRNA と呼ぶ non-coding RNA と、第 II 染色体の meiRNA 遺伝子座位で複合体を構築するが、その分子機能は謎として残っていた。さらにいくつかの補強データを得て、次のような制御機構を提案した。「減数分裂を誘導する際には Mei2 ドットが Mmilp

を引きつけて Mmi1p を減数分裂特異的遺伝子の mRNA から隔離し、減数分裂に必要とされる mRNA が安定に存続して機能を発揮できるようにする。」(図)

以上の研究成果により、永年その減数分裂制御における重要性が指摘されながら分子機能が特定できなかった Mei2p につき、本研究において少なくともその役割の一部が解明できた。これらの成果を基に、選択的除去のより詳細なメカニズムや Mmi1p と DSR の相互作用についてさらに研究が進展している。



(2) TOR は外界の状況を細胞の生理状態に反映させるのに中心的な役割を果たすプロテインキナーゼである。分裂酵母の TOR は相対的に解析が遅れていたが、我々が以前に減数分裂との関わりで解析していた因子が TOR そのもの、あるいは TOR と複合体を作るものであったことから、本研究で分裂酵母 TOR キナーゼ経路の解析に積極的に取り組んだ。その結果、分裂酵母における 2 種の TOR 複合体 TORC1 と TORC2 につき、サブユニットの基本構成を解明するとともに、TORC1 が栄養増殖を促進して有性生殖を抑えるのに対して、TORC2 は逆に有性生殖を促進するのに不可欠であることを明らかにした。また、TORC1 の機能が欠損すると、栄養が豊富な条件でも減数分裂を行ってしまうことを発見したが、その際、細胞では窒素源飢餓に曝されたのとよく似たパターンの遺伝子発現誘導が起こっていることも明らかになった。さらに、UCLA のグループと共同で、TORC1 に含まれる触媒サブユニット Tor2p について多数の活性化型変異を同定し、対応する変異が動物の mTOR でも活性化型変異となることを示した。これらの成果は、分裂酵母では動物と同じく TOR の上流の制御因子として TSC1/TSC2-RHEB が働いているという知見と相俟って、分裂酵母に TOR 研究の最適モデル材料のひとつという地位を与えるのに貢献した。

5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

mRNA の選択的除去という新しい制御方式の発見と、減数分裂のスイッチの分子メカニズムの解明を併せて報告した論文(4)は学術的に高い評価を受け、Nature 誌に Article として掲載された。また我々の TOR についての論文(5)は MCB 誌の Editor に分裂酵母 TOR の基本文献のひとつと評価された。

6. 主な発表論文

(研究代表者は太字、研究分担者は二重下線、連携研究者は一重下線)

(1) 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. **Nature** 434, 529-533 (2005).

(2) K. Tanaka, T. Kohda, A. Yamashita, N. Nonaka and **M. Yamamoto**: Hrs1p/Mcp6p on the meiotic SPB organizes astral microtubule arrays for oscillatory nuclear movement. **Curr. Biol.** 15, 1479-1486 (2005).

(3) 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. **Mol. Biol. Cell** 16, 1378-1395 (2005).

(4) 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. **Nature** 442, 45-50 (2006).

(5) 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. **Mol. Cell. Biol.** 27, 3154-3164 (2007).

(6) 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. **Dev. Cell** 14, 446-454 (2008).

ホームページ等

<http://www.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/yamamoto-lab/index.html>