

## 理学博士柳田充弘氏の「細胞周期の制御と染色体分配の機構」に対する授賞審査要旨

染色体は細胞周期のS期に複製され、M期に娘細胞に正確に分配される。染色体の正確な分配は、細胞増殖現象の根幹ともなる重要な現象である。分配が正常でない細胞は死滅するか、異数体や種々の疾病が起こる。柳田氏は細胞周期の制御と染色体分配との分子機構を解明するため、分裂酵母を用いて体系的な研究の道を切り開いた。染色体分配に必須な多くの因子を発見し、因子間の相互作用を介した分子機構の理解に貢献した。特に、細胞周期制御と染色体分配を同調させる機構の分子的基盤であるセキユリン―セパリン複合体を発見しその機能制御の研究を推進した。

柳田氏は分裂酵母では、遺伝的手法を用いた細胞周期の解析ができるという利点に着目し、変異体の利用を最優先する研究をおこなった。一貫してとられてきたこの手法は極めて有効で、多くの成果をあげてきた。M期における染色体の凝縮や娘細胞への正確な分配に必須なタンパク質因子を同定する先駆的な研究を手始めとして、研究は極めて広範囲におよんでいる。スピンドル形式に必須なチュ

ープリンやキネシンの遺伝子を同定し、染色体凝縮に関与するコンデンシン複合体の構造と作用を明らかにした。さらに、動原体キネトコアタンパク質が染色体の等分配に必須であることを発見した。またM期の中期から後期への移行にあたりセキユリンとセパリンがつくるタンパク質複合体をユビキチンが関与する反応によって分解し姉妹染色分体の分離を起動することを示した。さらに、セキユリンの分解パターンが細胞周期制御因子であるサイクリンのそれと同一であることを示し、染色体分配と細胞周期とが同調する分子機構を明らかにしたことは、両者の関係を始めて明らかにした特に注目すべき成果である。

柳田氏の発見した必須因子には他にユビキチン化に必須なAPC/サイクロソームの構成因子や、タンパク質脱リン酸化酵素が含まれ、これらの機能解析のみならずM期中期後期遷移におけるそれらの制御機構においても重要な成果を挙げた。柳田氏の現在にいたる網羅的研究はこの分野の発展に大きな影響を及ぼしている。また氏が発見した染色体分配制御因子の多くは分裂酵母からヒトまで保存されており、分配機構の普遍的な理解が広がっている。またこれらの研究は細胞癌化を理解するうえで評価されている。

三〇年に近い柳田氏の研究を要約すると、細胞周期M期後期に起こる姉妹染色分体の分離・分配をおこす複雑な細胞周期依存性の過

程を分子レベルで理解するための基盤を確立したことである。柳田氏は中心となってこの分野の研究を先導している数少ない研究者の一人である。また柳田氏は分裂酵母を用いた体系的研究を始める前に、DNA単一分子の溶液内での動的挙動を視覚化し解析することや、分子レベルでの免疫電子顕微鏡法の考案、丁偶数系のファージでの頭部形態形成機構の解明などで著名な業績をあげている。さらにDNA単一分子の動的観察の成功は今日のナノバイオロジーの発展のきっかけとなるものである。

柳田博士の創造的、先駆的な研究業績は海外においても認められており、二〇〇〇年英国王立協会 (Royal Society) 外国人会員に推挙された。また一九九五年にはヨーロッパ分子生物学連合の外国人会員に選出された。国内では、二〇〇〇年東レ科学技術賞、二〇〇一年朝日賞、二〇〇二年上原賞が与えられた。また氏は前日本分子生物学会会長、現京都大学大学院生命科学研究所教授として学会、大学での生命科学の研究教育に多大な貢献をなし、多くの俊才を育成した。

#### List of Principal Publications

Hirooka, Y., Toda, T., and Yanagida, M. The NDA3 gene of fission yeast encodes  $\beta$ -tubulin: A cold sensitive nda3 mutation reversibly blocks spindle formation and chromosome movement in mitosis. *Cell* 39: 349-358, 1984.

Hirano, T., Funahashi, S., Uemura, T., and Yanagida, M. Isolation and characterization of *Schizosaccharomyces pombe* cut mutants that block nuclear division but not cytokinesis. *EMBO J.* 5: 2973-2979, 1986.

Uemura, Y., Ohkura, H., Adachi, Y., Morino, K., Shiozaki, K., and Yanagida, M. DNA topoisomerase II is required for condensation and separation of mitotic chromosomes in *S. pombe*. *Cell* 50: 917-925, 1987.

Adachi, Y. and Yanagida, M. Higher order chromosome structure is affected by cold-sensitive mutations in a *Schizosaccharomyces pombe* gene *cm1* which encodes a 115-kd protein preferentially localized in the nucleus and at its periphery. *J. Cell Biol.* 108: 1195-1207, 1989.

Ohkura, H., Kinoshita, N., Miyatani, S., Toda, T., and Yanagida, M. The fission yeast *dis2*' gene required for chromosome disjoining encodes one of two putative type 1 protein phosphatases. *Cell* 57: 997-1007, 1989.

Niwa, O., Matsumoto, T., Chikashige, Y., and Yanagida, M. Characterization of *S. pombe* minichromosome deletion derivatives and a functional allocation of their centromere. *EMBO J.* 8, 3045-3052, 1989.

Hagan, I. M. and Yanagida, M. Novel potential mitotic motor protein encoded by the fission yeast *cut7* gene. *Nature* 347: 563-566, 1990.

Takahashi, K., Murakami, S., Chikashige, Y., Niwa, O., Funabiki, H., and Yanagida, M. A low copy number central sequence with strict symmetry and unusual chromatin structure in the fission yeast centromere. *Mol. Biol. Cell* 3: 819-835, 1992.

Saka, Y., Sutani, T., Yamashita, Y., Saitoh, S., Takeuchi, M., Nakaseko, Y., and Yanagida, M. Fission yeast *cut3* and *cut14*, members of a ubiquitous protein family, are required for chromosome condensation and segregation in mitosis. *EMBO J.* 13: 4938-4952, 1994.

Yamano, H., Ishii, K., and Yanagida, M. Phosphorylation of *dis2* protein phosphatase at the C-terminal cdc2 consensus and its potential role in cell

- cycle regulation. *EMBO J.* 13: 5310-5318, 1994.
- Funabiki, H., Yamano, H., Kumada, K., Nagao, K., Hunt, T., and **Yanagida, M.** Cut2 proteolysis required for sister-chromatid separation in fission yeast. *Nature* 381: 438-441, 1996.
- Yamashita, Y. M., Nakaseko, Y., Samejima, I., Kumada, K., Yamada, H., Michaelson, D., and **Yanagida, M.** 20S cyclosome complex formation and proteolytic activity inhibited by the cAMP/PKA pathway. *Nature* 384: 276-279, 1996.
- Sutani, T. and **Yanagida, M.** DNA Renaturation activity of the SMC complex implicated in chromosome condensation. *Nature* 388: 798-801, 1997.
- Saitoh, S., Takahashi, K., and **Yanagida, M.** Mis6, a fission yeast inner centromere protein, acts during G1/S and forms specialized chromatin required for equal segregation. *Cell* 90: 131-143, 1997.
- Fukuda, M., Asano, S., Nakamura, T., Adachi, M., Yoshida, M., **Yanagida, M.**, and Nishida, E. CRM1 is responsible for intracellular transport mediated by the nuclear export signal. *Nature* 390: 308-311, 1997.
- Kumada, K., Nakamura, T., Nagao, K., Funabiki, H., Nakagawa, T., and **Yanagida, M.** Cut1 is loaded onto the spindle by binding to Cut2 and promotes anaphase spindle movement upon Cut2 proteolysis. *Curr. Biol.* 8: 633-641, 1998.
- Goshima, G., Saitoh, S., and **Yanagida, M.** Proper metaphase spindle length is determined by centromere proteins Mis12 and Mis6 required for faithful chromosome segregation. *Genes Dev.* 13: 1664-1677, 1999.
- Sutani, T., Yuasa, T., Tomonaga, T., Dohmae, N., Takio, K., and **Yanagida, M.** Fission yeast condensin complex: essential roles of non-SMC subunits for condensation and Cdc2 phosphorylation of Cut3/SMC4. *Genes Dev.* 13: 2271-2283, 1999.
- Goshima, G. and **Yanagida, M.** Establishing biorientation occurs with precocious separation of the sister kinetochores, but not the arms, in the early spindle of budding yeast. *Cell* 100: 619-633, 2000.
- Takahashi, K., Chen, E. S., and **Yanagida, M.** Requirement of Mis6 centromere connector for localizing a CENP-A-like protein in fission yeast. *Science* 288, 2215-2219, 2000.