

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：72602

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05977

研究課題名(和文)染色体不安定性獲得過程の染色体4D情報

研究課題名(英文)Chromosome 4D structure in cells acquiring chromosomal instability

研究代表者

広田 亨(Hirota, Toru)

公益財団法人がん研究会・がん研究所 実験病理部・部長

研究者番号：50421368

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 121,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、染色体を機能統合体として捉えて、多くのがん細胞が陥っている染色体不安定性の原因とその病理学的意義の解明を目的とした。がんの発生進展過程を再現する実験系を作成し、染色体不安定性に関連する染色体動態制御システムの調べたところ、セントロメアの染色体構築の変化と、それに伴うM期進行制御と染色体動態制御の不均衡が起こることが分かった。特に悪性度の高いがん幹細胞では染色体不安定性が高く、同時に染色体ストレス応答性を獲得していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究領域で掲げた染色体オーケストレーションシステム、即ち、複数の機能が統合された染色体プラットフォームは、細胞周期制御及び染色体不安定性の獲得過程の研究に新たな枠組みを提供した。本研究で、染色体という構造体のうえで起こる生化学反応を捉えたことで初めて明らかになったM期制御機構と病理機構との関連は、この概念の重要性を示す。今後、発生や分化過程を含むあらゆる生命現象について染色体オーケストレーションシステムの視点から捉えることで、それぞれの理解が深まることが展望される。

研究成果の概要(英文)：Aneuploidy is a widespread feature of malignancies which is caused by persistent chromosome segregation defects in mitosis through a mechanism called chromosomal instability, or CIN. The goal of this study is to elucidate the alterations of chromosome orchestration system overtime underlying CIN. In cells recapitulating malignant transformation, we found that the structure of centromeres and the coordination of mitotic progression with chromosome dynamics on chromosomal platform are impaired, and thus cells continually undergo chromosome missegregation. Remarkably we found that cancer stem cells reveal high levels of CIN, implying its pathological relevance that these cells evolved resistance to chromosomal stress caused by aneuploidy.

研究分野：細胞生物学

キーワード：染色体不安定性 染色体分配 染色体ストレス 細胞分裂 M期進行 セントロメア 動原体 がん

1. 研究開始当初の背景

(1) 細胞周期制御が破綻したがん細胞は、共通して、分裂するたびに染色体数が変動する「染色体不安定性」と呼ばれる細胞病態に陥っていることがよく知られている。その結果、多様な性質をもったがん細胞が生み出され、疾患としてのがんの治療を困難にしていると考えられている。最近のライブイメージング解析によって、染色体不安定性の主因は、細胞分裂期 (M期) における染色体分配の失敗にあることが指摘され、がん細胞では染色体制御機能が低下していることが予測される。しかしその一方で、がん細胞においてM期制御遺伝子に変異がはいっていることは稀であり、がんの染色体不安定性は塩基レベルの変化で説明できそうもないことが示唆されていた (Thompson ら 2010 Curr Biol)。

(2) 染色体は一つの機能統合体として捉えられ、その動態はロバストなシステムによって制御されていることが明らかになりつつあった。染色体を形作るコンデンシン複合体の活性化、姉妹染色分体を分離するセパレーズの活性制御は、正のフィードバック制御機構を備えて正確かつ確実な染色体動態制御を実現しているという我々の知見もそれを示唆していた (Genes Dev 2011; Dev Cell 2012)。一方で、染色体は驚くほど可塑性に富んだ構造体であり、細胞のおかれた状況に応じて動的にその形態を自在かつ動的に変えているらしいことも分かってきた。こうした知見から、個々の分子機能からではなく、より巨視的な視点に立って染色体を捉え直すことが、生命現象に沿った総体としての染色体動態の理解に必須であると考えられた。

(3) われわれはM期キナーゼによる染色体制御についての知見を重ねてきた。その中で、がん細胞では、セントロメアの制御に中心的な役割を担うキナーゼ Aurora B の機能が低下している可能性が見えてきつつあった。Aurora B の機能もやはり、いくつかの正のフィードバックによって支えられていることが知られていたため、その Aurora B の制御システム全体の機能低下が、細胞の悪性化と関連している可能性が予測された。こうした知見と、染色体が一つの機能統合体であることを考慮するならば、染色体不安定性を個々の分子に着目して理解するには限界があり、制御システム全体をまるごと解析する必要があると考えられた。

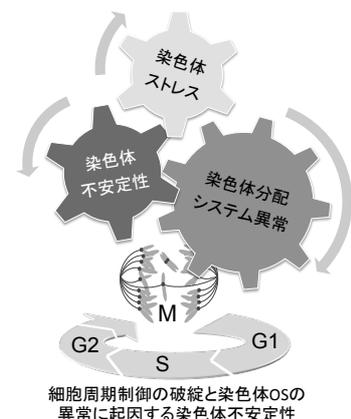
2. 研究の目的

本研究では、がん細胞がどのようにして染色体不安定性の獲得にいたるのか、「染色体 OS」の視点から、染色体の構造変化を体系的に解析することによってその全体像を得ることを目的とした。具体的には、細胞周期制御の崩壊に伴う染色体構造の経時的変化、染色体ストレスによる染色体 OS の破綻病態、さらには、染色体構造の観点より、がん幹細胞を頂点とするがん組織の階層性の形成と染色体不安定性の獲得との関連性、を明らかにするために、次の3課題を設定した。

1: がんの細胞病態の進行に伴う染色体構造の経時的変化を体系的に捉える。がんの発生・進展過程を *in vitro* で再現するために、細胞周期の制御を破壊して染色体の動態と染色体構造を解析し、染色体不安定性に関連した染色体制御の変化を明らかにする。

2: 染色体不安定性の獲得に至る染色体 OS の破綻病態を解明する。染色体分配システムの不調によって染色体数が増減すると「染色体ストレス」を生じるが、それが染色体分配システムをさらに破壊すると予見される。この染色体 OS の負の連鎖の実態を、研究分担者の石井が開発した、染色体数の増減を条件的に誘導する実験系を活用して探究する。

3: 染色体構造の視点より、がん幹細胞を頂点とするがん組織の階層性の形成と、染色体不安定性の獲得との関連性を明らかにする。がん幹細胞の生物学的悪性度とストレス耐性度の高さから、染色体不安定性との関連性が推察され、この二つの性質を共通に説明する染色体構造の病理変化を探究する。



3. 研究の方法

本研究では、染色体不安定性の背景にある染色体 OS の病理的变化を明らかにするために、正常二倍体細胞において、細胞周期制御を順次破壊したとき、染色体動態異常とそれに関連した染色体構造異常を体系的に解析することを計画した。即ち、染色体動態制御分子群の動態に着目した顕微鏡画像情報と、そうした分子群のクロマチン結合動態とそれらがつくるクロマチンの三次元構造情報とを収集する。そして領域内の連携によりこれら二つの情報を連結することより、染

染色体 OS を構造として理解するための「染色体プラットフォーム」の創出を試みる。次いで、染色体不安定性の結果であり原因でもある「染色体ストレス」の実体を把握し「染色体 OS の負のスパイラル」という視点を導入することにより、染色体不安定性の成因を追究する。最終的には、がん幹細胞系列における染色体構造を解析し、がんの生物学的悪性度の指標である「階層性」と「染色体不安定性」という二つの性質の獲得に、共通して説明しうる染色体 OS の病理機構を映し出すことを試みる。具体的には、以下の研究項目を設定した。

1: 本研究の到達目標は、第一に、がんの細胞病態の進行に伴う染色体構造の経時的变化を体系的に捉えることである。そのために *in vitro* でがんの発生・進展過程を再現すべく、段階的に細胞周期の制御機構を破壊し、それぞれのステップで染色体の動態と染色体構造を解析する。それによって、染色体不安定性に関連して染色体構造がどのように変化するかを検討する。

2: 染色体不安定性の獲得に至る染色体 OS の破綻病態を解明する。つまり、染色体分配システムの不調が染色体不安定性を導くと、染色体数の増減から染色体ストレスを生じるが、それが染色体分配システムをさらに破壊するという、染色体 OS の負の連鎖によって病態が形成されるという機序が予見される。染色体数の増減を条件的に誘導する実験系を活用して、染色体ストレスの応答を検討する。

3: がん幹細胞系列の実験系を導入して、がん幹細胞を頂点とするがん組織の階層性の形成と、染色体不安定性の獲得との関連性を明らかにする。がん幹細胞は、多くの抗がん薬に抵抗性であり、ごく少数の細胞のみでがん組織を作り上げる悪性度の高い細胞である。がん幹細胞の生物学的悪性度とストレス耐性度の高さから、染色体不安定性との関連性が推察され、この二つの性質を共通に説明しうる染色体構造を探求する。

4. 研究成果

(1) がんの発生から進展においては、細胞の細胞周期制御が進行性に壊れると考えられたので、その過程を再現するアッセイ系を正二倍体細胞である網膜色素上皮細胞にがん関連遺伝子を導入・破壊することによって作成した。得られた細胞周期制御が壊れた細胞株では高度に染色体不安定性を獲得していることが確認された。

(2) (1) で作成した染色体不安定性誘導系において、段階的に細胞周期の制御機構の破壊を進めたときの染色体動態を観察した。ラギング染色体及び DNA ブリッジが多く誘導されることを見出し、動原体・微小管の結合、微小管動態、染色体、特にセントロメアの立体構築といった「染色体動態制御システム」に異常をきたしていることが示唆された。

(3) 染色体数の増減後の急性期における、染色体構造の変化を解析するために、分裂酵母において任意の染色体の異数性を誘導する実験系を構築した。既存のコンストラクトに条件的に発現する部位特異的組換え酵素への核内移行シグナル付加による DNA 組換え効率の向上と、パーコール密度勾配遠心による異数性細胞の培養液からの濃縮を行い、*in vivo* アッセイを改良した。

(4) 高解像度解像顕微鏡による CRISPR イメージング法を導入し、特定の DNA の染色体における空間的位置情報を取得する方法論を確立した。得られた染色体上の空間位置情報は、領域内の連携により Hi-C 解析等のゲノム構造情報と統合することにより、染色体全体の巨視的及び微視的構造の解析を可能にした。

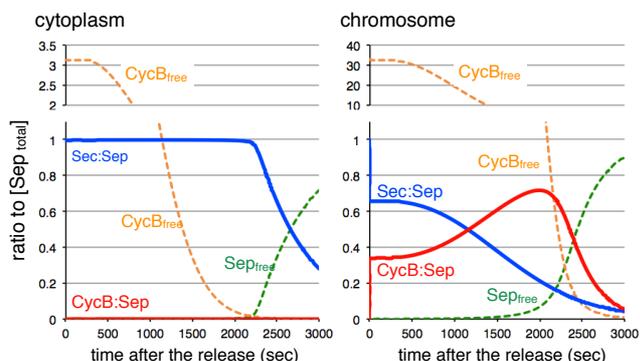
(5) 動原体の基礎をつくるセントロメアの構築制御が、染色体不安定性誘導細胞で脆弱になっていることが判明した。それゆえに動原体と微小管の結合修復能が低下し、ラギング染色体が出現することが明らかになった (Abe et al., 2016; 2017)。

(6) 細胞分裂期の染色体形成には一様なループの形成が関与することが示唆された。領域内の連携で Hi-C 解析を実施し、間期核で形成される Topologically associating domains ; TADs (一定区画の近隣 DNA どうしが相互作用してつくる高次構造) が M 期で消失し、サイズが比較的均一で小さなループ構造を形成することが分かった。コンデンシン I と II それぞれが、サイズの異なるループ構造の形成に関与することを見出した。

(7) 染色体のもつ M 期制御因子のリクルート機能を見出した。これをもとに、中期後期移行期におけるセクリンとサイクリンの濃度変化を生化学的に測定し、領域内連携によって定量結果に基づく数理的なシミュレーションを実施した。染色体画分ではサイクリン B 濃度が予測を超えて高く、染色体分離異常を防ぐサイクリン B によるセパレーズの活性化制御機構が示唆

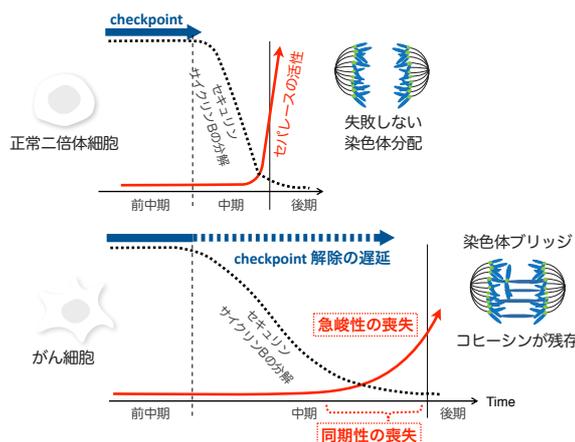
され、「M 期制御因子のリクルート機能に基づく染色体動態の制御モデルの構築」に成功した (Konishi et al., 2018)。

(8) (7) で構築したモデルにより、染色体上に濃縮しているサイクリン B がセパレーズと一過的に結合する量が増えることが予見されたので、実験的に変異体を作成して検討したところ、サイクリン B の分解動態がセパレーズの活性化のタイミングを規定する鍵となっていることを見出した。さらに、がん細胞では共通して、このセパレーズの活性化タイミングの制御に異常をきたし、それが原因で DNA のブリッジを誘導することが判明し、染色体不安定性の新規経路が示された (論文投稿中)。



(9) (3) で構築したアッセイを用いて、異数体を誘導した分裂酵母とがん細胞で見出される変化との共通項を抽出した。そこから染色体ストレスには細胞小器官の変化が普遍的に影響している可能性が示唆されたため、ミトコンドリア形態の生細胞顕微鏡観察法を確立した。そして染色体に普遍的な異数性ストレスは、染色体のサイズと、そのテロメア/サブテロメア構造に依存することを見出した。さらに、領域内連携により染色体のサイズと編成が大規模に変化した分裂酵母の Hi-C 解析を行い、高次レベルの染色体編成変化が染色体の核内 3D 収納に与える影響を明らかにした。

(10) がん細胞は、M期チェックポイントの解除効率の低下することを見出していたが、その原因は、分裂中期に動原体に局在するべき脱リン酸化酵素 PP1 が不足するためであることを突き止めた。すなわち、中期から後期にかけての M期チェックポイントとセパレーズの制御異常という染色体不安定性の機序を見出すことができ、多くのがん細胞の染色体動態制御に新たな説明を可能にした (論文投稿中)。



(11) セパレーズの活性化をそのプローブを用いてライブイメージング解析を行ったところ、動態が安定している正常二倍体細胞では、短時間の爆発的に活性化するのに対して、(1) で作成した染色体不安定性誘導細胞では、時期早尚な活性化に続き、緩徐な活性上昇が起こることを見出した。この活性化プロファイルの変化によって染色体不安定性が誘導されることが判明した (論文投稿中)。

(12) 急性期の染色体異数性ストレス応答関連因子として網羅的スクリーンより Mis18 複合体を単離した。この複合体の特性解析を分裂酵母遺伝子破壊株セットにより検討したところ、タンパク質組成が通常とは異なる Mis18 ホロ複合体が特異的に新規 DNA 領域でのセントロメア形成を促進していることを明らかにした。

(13) がん幹細胞系列の実験系を用いて検討したところ、がん幹細胞性と染色体不安定性とが関連することが判明し、がん幹細胞は染色体動態制御システムの異常と染色体異数性ストレスに対して耐性を獲得していることが示唆された。

<引用文献>

Thompson SL, Bakhom SF, and Compton DA. (2010) Mechanisms of chromosomal instability. Review. *Curr Biol.* 20: R285-295.

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.

Shindo, N., Kumada, K., and **Hirota, T.** (2012) Separase-sensor reveals dual roles for separase coordinating cohesin cleavage and cdk1 inhibition. *Dev. Cell* 23: 112-123.

Abe, Y., Sako, K., Takagaki, K., Hirayama, Y., Uchida, K.S.K., Herman, J., DeLuca, J.G., and Hirota, T. (2016) HP1-assisted Aurora B kinase activity prevents chromosome segregation errors. *Dev. Cell.* 36: 487-497.

Abe, Y., and Hirota, T. (2016) System-level deficiencies in Aurora B control in cancers. Review. *Cell Cycle.* 10: 1-2.

Konishi, M., Shindo, N., Komiya, M., Tanaka, K., Itoh, T. and Hirota, T. (2018) Quantitative analyses of the metaphase-to-anaphase transition reveal differential kinetic regulation for securin and cyclin B1. *Biomed Res.* 39: 75-85.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Fujimura, A., Hayashi, Y., Kato, K., Kogure, Y., Kameyama, M., Shimamoto, H., Daitoku, H., Fukamizu, A., Hirota, T., Kimura, K.	4. 巻 AOP
2. 論文標題 Identification of a novel nucleolar protein complex required for mitotic chromosome segregation through centromeric accumulation of Aurora B	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 inpress
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/nar/gkaa449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Watson Nikolaus A., Cartwright Tyrell N., Lawless Conor, C?mara-Donoso Marcos, Sen Onur, Sako Kosuke, Hirota Toru, Kimura Hiroshi, Higgins Jonathan M. G.	4. 巻 11
2. 論文標題 Kinase inhibition profiles as a tool to identify kinases for specific phosphorylation sites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1038/s41467-020-15428-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Takahashi Motoko, Hirota Toru	4. 巻 60
2. 論文標題 Folding the genome into mitotic chromosomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 19 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.ceb.2019.03.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakayama Izuma, Shinozaki Eiji, Sakata Seiji, Yamamoto Noriko, Fujisaki Junko, Muramatsu Yusuke, Hirota Toru, Takeuchi Kengo, Takahashi Shunji, Yamaguchi Kensei, Noda Tetsuo	4. 巻 110
2. 論文標題 Enrichment of CLDN18 ARHGAP fusion gene in gastric cancers in young adults	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1352 ~ 1363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13967	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Koutarou, Johmura Yoshikazu, Deguchi Katashi, Jiang Zixian, Uchida Kazuhiko S. K., Suzuki Narumi, Shimada Midori, Chiba Yoshie, Hirota Toru, Yoshimura Shige H., Kono Keiko, Nakanishi Makoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Cdk1-mediated DIAPH1 phosphorylation maintains metaphase cortical tension and inactivates the spindle assembly checkpoint at anaphase	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 981 ~ 993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-08957-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Motoko, Hirota Toru	4. 巻 217
2. 論文標題 Dynamics of sister chromatids through the cell cycle: Together and apart	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 1887 ~ 1889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201804091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Yuki, Fujimura Akiko, Kato Kazashi, Udagawa Rina, Hirota Toru, Kimura Keiji	4. 巻 4
2. 論文標題 Nucleolar integrity during interphase supports faithful Cdk1 activation and mitotic entry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaap7777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aap7777	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Konishi, M., Shindo, N., Komiya, M., Tanaka, K., Itoh, T., Hirota, T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Quantitative analyses of the metaphase-to-anaphase transition reveal differential kinetic regulation for securin and cyclin B1.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 75-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.39.75.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高橋元子、広田 亨	4. 巻 89
2. 論文標題 M期における染色体構築のメカニズム	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 515-524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe, Y., Sako, K., Takagaki, K., Hirayama, Y., Uchida, KSK., Herman, J., DeLuca, JG., and Hirota, T.	4. 巻 36
2. 論文標題 HP1-assisted Aurora B kinase activity prevents chromosome segregation errors.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 487-497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2016.02.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nagasaka, K., Hossain, JM., Roberti, JM., *Ellenberg, J., and Hirota, T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Sister chromatid resolution is an intrinsic part of chromosome organization in prophase.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 692-699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncb3353.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Abe, Y., Hirota, T.	4. 巻 15
2. 論文標題 System-level deficiencies in Aurora B control in cancers.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 2091-2092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2016.1185850	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi, M., Wakai, T., and Hirota, T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Condensin I-mediated mitotic chromosome assembly requires association with chromokinesin KIF4A.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Genes and Development	6. 最初と最後の頁 1931-1936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/gad.282855.116.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka, K., and Hirota, T.	4. 巻 1866
2. 論文標題 Chromosomal instability: a common feature and a therapeutic target of cancer.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta	6. 最初と最後の頁 64-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbcan.2016.06.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi, M., Tanaka, K., Wakai, T., Hirota, T.	4. 巻 37
2. 論文標題 Phosphoproteomic analysis of human mitotic chromosomes identifies a chromokinesin KIF4A.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 161-165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.37.161.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mutazono, M., Morita, M., Tsukahara, C., Chinen, M., Nishioka, S., Yumikake, T., Dohke, K., Sakamoto, M., Ideue, T., Wakayama, J.I., Ishii, K., Tani, T.	4. 巻 13
2. 論文標題 The intron in centromeric noncoding RNA facilitates RNAi-mediated formation of heterochromatin.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1006606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1006606	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe, Y., Sako, K., Takagaki, K., Hirayama, Y., Uchida, KSK., Herman, J., DeLuca, JG., Hirota, T.	4. 巻 36
2. 論文標題 HP1-assisted Aurora B kinase activity prevents chromosome segregation errors.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 487-497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2016.02.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi, M., Tanaka, K., Wakai, T., Hirota, T.	4. 巻 37
2. 論文標題 Phosphoproteomic analysis of human mitotic chromosomes identified a chromokinesin KIF4A.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 161-165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.37.161.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagasaka, K. and Hirota, T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Clarifying the role of condensins in shaping chromosomes	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 711-713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncb3183	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minamino, M., Ishibashi, M., Nakato, R., Akiyama, K., Tanaka, H., Kato, Y., Negishi, L., Hirota, T., Sutani, T., Bando, M., Shirahige, K.	4. 巻 25
2. 論文標題 Esco1 acetylates cohesin via a mechanism different from that of Esco2	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 1694-1706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2015.05.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 小西 惇、松高 愛、広田 亨	4. 巻 47
2. 論文標題 染色体不安定性の成因	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 5-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohno Y, Ogiyama Y, Kubota Y, Kubo T, Ishii K	4. 巻 44
2. 論文標題 Acentric chromosome ends are prone to fusion with functional chromosome ends through a homology-directed rearrangement	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 232-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkv997	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tashiro S, Handa T, Matsuda A, Ban T, Takigawa T, Miyasato K, Ishii K, Kugou K, Ohta K, Hiraoka Y, Masukata H, Kanoh J	4. 巻 7
2. 論文標題 Shugoshin forms a specialized chromatin domain at subtelomeres that regulates transcription and replication timing	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 10393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms10393	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 21件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Motoko Takahashi and Toru Hirota
2. 発表標題 Characterization of DNA binding mode of human condensin I and II
3. 学会等名 The 7th Meeting on Grant-in-Aid for scientific research on innovative areas "Chromosome Orchestration System" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 A robust transition from metaphase to anaphase prevents chromosome missegregation
3. 学会等名 The 77th Annual meeting of Japanese Cancer Association (JCA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motoko Takahashi and Toru Hirota
2. 発表標題 Single stranded DNA in interphase is a key chromatin structure for mitotic chromosome organization
3. 学会等名 The 11th 3R+3C Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 Troubles of the brake and engine driving chromosome segregation in cancer
3. 学会等名 Symposium. Genoproteomic signature of human diseases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 A robust control of metaphase-to-anaphase transition ensures stable chromosome segregation
3. 学会等名 The 41st Annual meeting of the Molecular Biology Society of Japan (MBSJ) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kojiro Ishii
2. 発表標題 Immediate response to chromosomal aneuploidy.
3. 学会等名 The 7th Meeting on Grant-in-Aid for scientific research on innovative areas “Chromosome Orchestration System” (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荻山友貴、川上慶、細田一史、久保田佳乃、石井浩二郎
2. 発表標題 エビジェネティックなセントロメア形成を限局化する機構
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第51回研究報告会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kojiro Ishii
2. 発表標題 What provides an order to the chromosome configuration?
3. 学会等名 The 90th Annual Meeting of the Genetics Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kojiro Ishi
2. 発表標題 Immediate response to chromosomal aneuploidy
3. 学会等名 The 8th Meeting on Grant-in-Aid for scientific research on innovative areas “Chromosome Orchestration System”
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 Cooperative acts of condensins and topoisomerases in shaping mitotic chromosomes
3. 学会等名 The 2nd meeting on SMC proteins: Chromosomal organizers from bacteria to human (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 Kinetic control of the M/A transition in failsafe mitosis
3. 学会等名 The 76th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 Molecular grounds for chromosomal instability in cancers
3. 学会等名 平成29年度名古屋大学大学院基盤医学特論・特徴あるプログラム・Cancer Science Course (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 Molecular grounds underlying chromosomal instability in cancers
3. 学会等名 理化学研究所 統合生命医科学研究センター・疾患生物学セミナーシリーズ (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 Molecular grounds underlying chromosomal instability in cancers
3. 学会等名 沖縄科学技術大学院大学・セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 広田 亨
2. 発表標題 がん細胞における染色体制御システムの破綻
3. 学会等名 福井大学学術研究院工学系部門・セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 広田 亨
2. 発表標題 分子イメージングによって見えてきたキネトコアの動的構造
3. 学会等名 第68回日本細胞生物学会大会・第11回日本ケミカルバイオロジー学会年会・合同大会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 広田 亨
2. 発表標題 分子イメージング顕微鏡解析法が見出した動原体のストレッチング
3. 学会等名 第57回日本組織細胞化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 広田 亨
2. 発表標題 クロマチン分子HP1によるAurora Bキナーゼの活性化：明かされつつあるがん染色体動態の分子背景
3. 学会等名 第89回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hirota, T.
2. 発表標題 Kinetic control of the M/A transition in failsafe mitosis
3. 学会等名 SKKU International symposium on biomedical science（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 広田 亨
2. 発表標題 がんにおける染色体不安定性の分子背景の解明
3. 学会等名 第4回Joint Nature Conference of Respiriology（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ohno, Y., Hosoda, K., Kubota, Y., Ishii, K.
2. 発表標題 Immediate cellular response to chromosomal aneuploidy
3. 学会等名 日本遺伝学会第88回大会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 荻山友貴、山田貴富、久保田佳乃、浅川東彦、村上浩士、平岡泰、石井浩二郎
2. 発表標題 新規形成されたセントロメアの減数分裂
3. 学会等名 酵母遺伝学フォーラム第49回研究報告会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ishii, K.
2. 発表標題 Pericentric heterochromatin is crucial for the neocentromeres facing meiosis
3. 学会等名 The 10th 3R Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 広田 亨
2. 発表標題 がんと染色体
3. 学会等名 第69回日本臨床細胞学会細胞検査士教育セミナー (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 広田 亨
2. 発表標題 がん細胞における染色体制御システムの破綻：明かされつつある染色体不安定性の分子背景
3. 学会等名 新学術領域「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」公開シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 An origin of chromosome missegregation in mitosis
3. 学会等名 The 27th International Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 A system level deficiency of the chromosomal passenger complex in cancer cells
3. 学会等名 The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 荻山友貴、久保田佳乃、浅川東彦、平岡泰、石井浩二郎
2. 発表標題 減数分裂におけるネオセントロメアの機能性とヘテロクロマチンの寄与
3. 学会等名 第23回DNA複製・組換え修復ワークショップ研究会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 石井浩二郎
2. 発表標題 セントロメアの異所的確立と世代を越えた維持
3. 学会等名 第38回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 石井浩二郎
2. 発表標題 染色体の異数性が生み出す細胞変化
3. 学会等名 新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 内田和彦、広田 亨	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 染色体分配：マルチステップに進む姉妹染色分体の分離・実験医学	

1. 著者名 Uchida, KSK., and Hirota, T.	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 555
3. 書名 Spindle Assembly Checkpoint: Its Control and Aberration DNA Replication, Recombination, and Repair	

1. 著者名 川上慶、道家康平、石井浩二郎	4. 発行年 2016年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 354
3. 書名 ノンコーディングRNA	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 HP1の機能に着目した抗がん剤のスクリーニング方法及び評価系	発明者 広田 亨、阿部 優 介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、US2019-0094207-A1	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 HP1の機能に着目した抗がん剤のスクリーニング方法及び評価系	発明者 広田 亨、阿部 優 介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-168849	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 細胞観察用蛍光プローブ及びこれを使用する方法	発明者 広田 亨、進藤軌 久、熊田和貴	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6345591号	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 HP1の機能に着目した抗がん剤のスクリーニング方法及び評価系	発明者 広田 亨、阿部 優 介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6591036	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

<p>がん研究所実験病理部 http://www.jfcr.or.jp/tci/exppathol/ がん研究会がん研究所 http://www.jfcr.or.jp/laboratory/index.html Researchmap (広田 亨) https://researchmap.jp/toru_hirota/ 高知工科大学環境理工学群石井研究室 http://www.scsci.kochi-tech.ac.jp/biol/lab/ishii/index.html Researchmap (石井 浩二郎) https://researchmap.jp/read0212162/</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	石井 浩二郎 (Ishii Kojiro) (40360276)	高知工科大学・環境理工学群・教授 (26402)	