

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：14401

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：15H05972

研究課題名（和文）セントロメアを中心とした染色体構築原理

研究課題名（英文）The principle of chromosome organization through the centromere

研究代表者

深川 竜郎（Fukagawa, Tatsuo）

大阪大学・生命機能研究科・教授

研究者番号：60321600

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 95,800,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者の深川は、これまでに染色体の分配機構の解明に焦点をあて、特に染色体分配の際に紡錘体微小管が捉える染色体上の特殊構造であるセントロメアの理解を目指した研究を行ってきた。本新学術領域では、染色体機能が調和して機能する仕組みを染色体OSと呼び、その理解を班員全員で目指した。深川は、本領域に参加する多様な染色体研究者と密な共同研究を行い、セントロメアを通じた染色体の構築原理の一端を理解できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

染色体は、生命の設計図であり、これが安定に次世代の細胞に受け継がれることは、生命の維持にとって必須である。染色体の分配不全は、がんを始めとする各種疾患の原因となるために、染色体の分配機構を解明することは、将来の医学応用に結びつく社会的意義の深い研究となる。本研究は、染色体分配を染色体構築や複製といった総合的な側面を含めて研究しており、従来にない視点をもった学問的にも意義深い研究となっている。

研究成果の概要（英文）：I have previously analyzed the centromere, which is formed at a particular region on a chromosome and is essential for chromosome segregation through binding to spindle microtubules during mitosis. In this research project, we called mechanisms, by which a chromosome is harmonized by various chromosome functions, as "Chromosome OS" and tried to clarify the Chromosome OS in collaboration with other members of this project. I performed various and comprehensive collaborative studies and understood a part of the principle of chromosome organization through the centromere.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：染色体 セントロメア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞分裂の過程において、染色体が正確に複製され娘細胞へ分配されることは、生物が生命を維持するために必須の要件である。細胞周期の分裂期 (M 期) において、全ゲノム情報を含む細胞核は、凝縮して M 期染色体構造をとる。それと同時に、両極から伸びてきた紡錘体微小管が染色体上の特殊構造を捉え、染色体を娘細胞まで牽引することで染色体の分配が完了する。この染色体分配の際に紡錘体微小管が捉える染色体上の特殊構造は動原体 (キネトコア) と呼ばれ、動原体が構築されるゲノム領域はセントロメアと定義されている。紡錘体微小管とセントロメア/動原体の適切な結合が、正確な染色体分配を保証しており、この結合が適切に行われないと、染色体の異数化・分断化など染色体の不安定化を引き起こす。したがって、紡錘体微小管と正確に結合できる正常なセントロメア/動原体の構築メカニズムを解明することは、染色体の分配機構の理解に必要不可欠である。この観点から、「セントロメアがどのような構成因子で、いつ、どのような分子基盤で構築されるのか」について明らかにしようとする研究は、世界中で活発に行われている。研究代表者の深川自身も、これまでに、セントロメア構成因子の同定やセントロメア/動原体の形成機構の解明を目指した研究を精力的に行ってきたおり、国内外から一定の評価を受けてきている (Okada et al., *Nature Cell Biol.*, 2006; Hori et al., *Cell*, 2008; Amano et al., *J. Cell. Biol.*, 2009; Suzuki et al., *J. Cell. Biol.*, 2011; Gascoigne et al., *Cell*, 2011; Nishino et al., *Cell*, 2012; Nishino et al., *EMBO J.*, 2013; Hori et al., *J. Cell Biol.*, 2013; Shang et al., *Dev. Cell*, 2013; Hori et al., *Dev. Cell*, 2014)。特に、世界に先駆けて、新規セントロメア構成因子の同定に成功した業績や、各種ロックアウト細胞の表現型解析を通じたセントロメア構成因子の機能解析研究は、この分野の発展に多大なる貢献をしていると自負している (Fukagawa and Earnshaw, *Dev. Cell*, 2014)。

一方で、セントロメアは染色体分配にとって重要な機能ドメインであるが、複製起点やテロメアに代表されるような他の染色体上の機能ドメインと連携をとりながら、機能している可能性も考えられる。セントロメアに特化した個別研究は盛んに行われているが、セントロメアの個別研究のみで染色体の全体像を理解することは困難である。染色体機能が調和する仕組みを染色体オーケストレーションシステム (染色体 OS) と呼び、それを理解するためには、染色体の他の機能ドメインを研究している一線の研究者との共同が重要であり、最先端のゲノム解析技術や情報学的な知識も必須である。

2. 研究の目的

本研究では、深川が、これまでの研究で培ってきた知識・研究材料をもとに、セントロメア構造の試験管内での分子構築を目指す。セントロメア構造の再構築は、セントロメア構造の理解に必須であり、本研究で取り組む一つの柱とする。

また、本研究では、セントロメア構造の再構築に加えて、セントロメア構造の可塑性にも注目する。これまで、セントロメア構造は微小管結合の足場として働くために、比較的頑強な構造をとり、染色体上の一定の場所に固定されているという理解が主流であった。しかしながら、近年、その構造は予想されているよりはるかに可塑的であり、またセントロメアを構成する場所も柔軟に変化することが示唆されてきているので、その観点からセントロメアが形成されるクロマチン環境の理解も目指す。

さらに本研究では、「ダイナミックなセントロメア構造が他の機能ドメインと連携しながら染色体が維持・継承されている」可能性を検証する。本新学術領域に参加する我が国を代表する染色体研究者との密な共同研究を通して、セントロメアを通じた染色体の構築原理の解明を目指す。

3. 研究の方法

セントロメアを通じた染色体構築原理の理解のために、1) セントロメアの再構築及び他の染色体機能ドメインとの組み合わせによる人工型染色体の作成と 2) セントロメア構造のダイナミックな構造変換の 2 つの研究テーマを並行して進める。

1) セントロメアの再構築及び他の染色体機能ドメインとの組み合わせによる人工型染色体の作成

セントロメアのような染色体上の機能ドメインを理解するためには、各構成因子の機能解析だけでなく、各構成因子からの再構築が極めて有用な方法である。しかしながら、セントロメアは、100 種類を超えるタンパク質と DNA からなる巨大複合体であるために (Fukagawa and Earnshaw, *Dev. Cell*, 2014)、すべてを試験管内で再構築することは、極めて困難である。そこで本研究では、はじめにセントロメアクロマチンの再構築を目指す。具体的には、セントロメアに特異的なヒストンである CENP-A を含むヒストン類とセントロメアを構成する DNA からヌクレオソームを再構成し、複数のヌクレオソームからなるセントロメアヌクレオソームを作成する。そこに、セントロメアクロマチンに存在するタンパク質複合体を加えることで、セントロメアクロマチンの再構築を行う。

試験管内でのセントロメアの再構築に加えて、染色体工学的手法を用いて、培養細胞や酵母細胞内でセントロメアの再構築も行う。具体的には、培養細胞や酵母細胞中で、ある任意の染色体上の非セントロメア領域に適当なセントロメアタンパク質を集合させて、機能的なセントロメアを再構築する。本手法の基礎となる技術はすでに確立しているが (Gascoigne et al., *Cell*,

2011; Hori et al., *J. Cell Biol.*, 2013)、より多様なセントロメアタンパク質 (群)を条件を変えて集合させることで、効率よくセントロメアを再構築できる条件を最適化する。さらに本研究では、培養細胞や酵母細胞中でセントロメアを再構築した染色体を他の細胞へ移行させて、人工型染色体として機能するかどうかを検証する。その際に、セントロメアの再構築だけでは、不十分な可能性を考え、DNA複製起点や複製起点結合タンパク質を再構築することで、より安定な人工型染色体の構築を目指す。

2) セントロメア構造のダイナミックな構造変換

これまで、細胞遺伝学による解析などから、セントロメアの場所は、染色体の特定の場所に固定されていると考えられてきた。また、多くの生物のセントロメア領域は、長大な反復配列 DNA から構成されており、反復配列内のどこか場所に動原体が形成されているのかを正確に決定することは困難であった。深川らは、ニワトリの細胞を対象にセントロメアタンパク質抗体を用いた ChIP-seq 解析によって、ニワトリの 3 本の染色体では反復配列を含まない 40kb の領域に動原体が形成されることを見出している (Shang et al., *Genome Res.* 2010; *Dev. Cell*, 2013)。ChIP-seq 解析によって、高精度にセントロメア領域が同定できたが、予想外にも、細胞ごとにセントロメアの領域が変動することを予備的に見出している。本研究では、各種セントロメアタンパク質の変異体細胞において ChIP-seq 解析を行い、どのようなタンパク質がセントロメア領域の変動に関わっているかを明らかにする。また、培養細胞だけでなく、ニワトリの受精卵を発生させ、各発生段階の細胞で ChIP-seq 解析を行い、各種細胞におけるセントロメア領域の可動性を一般化する。さらにどのようなクロマチン領域を好んでセントロメアが変動するかについて、セントロメアの形成前と形成後の高次のクロマチンの相互作用を 4C-seq 法や Hi-C 法によって明らかにする。近年、Job Dekker らによって、染色体全体の各種機能ドメイン同士の相互作用について、5C 法あるいは Hi-C 法によって解析されている。しかしながら、セントロメア領域は、反復配列を含むために解析対象外となっている。ニワトリの反復配列を含まないセントロメアに注目して 4C-seq /Hi-C 解析を行うことで、セントロメアを形成しやすいクロマチン構造が他の染色体上の機能ドメインとどのように相互作用しているかを明らかにできる。これらの解析は、班員の伊藤との共同研究を計画している。

4. 研究成果

1) セントロメアの再構築及び他の染色体機能ドメインとの組み合わせによる人工型染色体の作成

CENP-T-W-S-X 複合体、CENP-C の部分断片、6 つのサブユニットからなる CENP-H 複合体を精製できた。CENP-H 複合体に関しては、電子顕微鏡を用いた解析も開始して、21A の解像度で構造が観察できた。また、CENP-A ナクレオソームも含めて、セントロメアクロマチンの再構成を行っている過程で、CENP-C がリン酸化されると効率的に CENP-A ナクレオソームと結合することを見出した (Watanabe et al., *J. Cell Biol.*, 2019)。CENP-N も CENP-A ナクレオソームと結合することが明らかになっているが、CENP-A ナクレオソームと CENP-C および CENP-N の複合体を再構築した。その結果、CENP-C がリン酸化されると CENP-N が CENP-A ナクレオソームから離れることが明らかになり、その立体構造をクライオ EM で明らかにした (論文投稿中)。また、セントロメアタンパク質 KNL2 が CENP-A と直接結合することを見出し、これをベースにしたセントロメア再構成にも取り組み、一定の成果を挙げた (Hori et al., *Dev. Cell*, 2017)。

染色体工学的手法を用いて、培養細胞を中心にセントロメアの再構築を目指した。これまで、ある任意の染色体上の非セントロメア領域に適当なアタンパク質を集合させて、機能的なセントロメアを再構築してきたが、様々なタイプが存在することが判明した。特に CENP-C をベースに再構築したセントロメアと CENP-T をベースに再構築したセントロメアに違いがあることが判明した。その結果、複数のリン酸化の制御によって、天然のセントロメアでは、CENP-T をベースにしたものが優位に使われ、CENP-C をベースにしたセントロメアは、ほとんど使われないことが明らかになった (Hara et al., *Nature Cell Biol.*, 2018)。

いずれの成果に関しても、論文に発表あるいは投稿中であり、分野から高い評価を得ている。今後も、これらの知見をベースに研究を進め、セントロメアの完全再構築を目指したい。

2) セントロメア構造のダイナミックな構造変換

深川らは、ニワトリの細胞を対象にセントロメアタンパク質に対する抗体を用いた ChIP-seq 解析によって、ニワトリの 3 本の染色体では反復配列を含まない 40kb の領域に動原体が形成されることを見出しており、高精度にセントロメア領域が同定できたが、本研究では、細胞ごとにセントロメアの領域が変動することを詳細に明らかにした。さらに、CENP-S や CENP-U の変異体細胞において ChIP-seq 解析を行い、これらのセントロメアタンパク質がセントロメア領域の変動の維持に関わっていることを見出した (Hori et al., *J. Cell Biol.*, 2017)。

また、深川らは、本来のセントロメアを破壊したのちに生き残る細胞を取得し、本来のセントロメアとは、異なる場所に新規のセントロメア (ネオセントロメア) を保有する細胞株を取得する実験系を確立した (図)。新しいセントロメア領域のゲノム配列は、その領域がセントロメアになる前の細胞での配列と全く変わらないので、DNA 配列に依存しないセントロメア領域のク

ロマチンの特徴を明らかにすることを旨とした。同じ DNA 領域を viewpoint として、その配列がセントロメアになっている時となっていない時での 4C-seq の profile を比較した結果、シーケンスには依存せずに、セントロメアになると共通して相互作用するゲノム領域が複数箇所存在することが判明した。その領域のゲノムの特徴を解析した結果、ヒストン H3 の K9 がトリメチル化されているヘテロクロマチン領域であることが、判明した。さらに、各種セントロメアタンパク質をノックアウトして同様の解析を行なった結果、CENP-H のノックアウトでセントロメアとヘテロクロマチン領域の相互作用が失われることが、明らかになった (Nishimura et al., J. Cell Biol., 2019)。この研究で明らかとなった、ヘテロクロマチン領域と新しいセントロメアとの立体的な相互作用の解明は、セントロメア周辺での遺伝子発現抑制を含めて、立体的なゲノム配置自体が細胞分裂時のセントロメアの機能形成に関与していると考えられる極めて重要な知見と言え、内外から高い評価を受けた。今後は、Hi-C などを含めた総合的なゲノム構造解析を行うことで、セントロメアの持つ独自のクロマチン構造の実体を明らかにできると考えている。

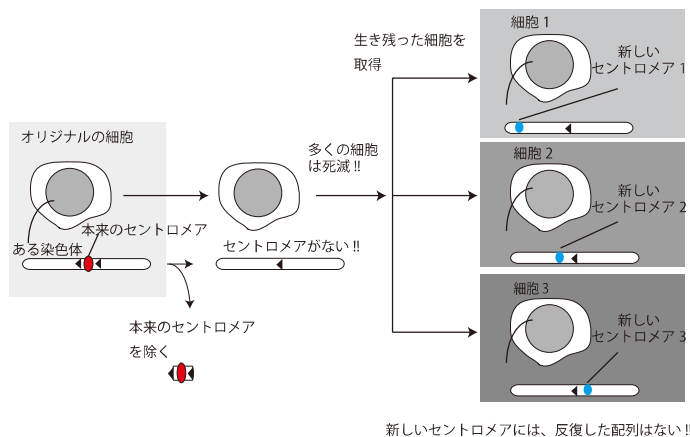


図 DNA の反復配列が存在しないセントロメアを持つ染色体を保有する細胞の作成方法
 オリジナルの細胞のセントロメア領域近傍に細工を仕込み、本来の DNA 反復配列を持つセントロメアを取り除く。こうすると多くの細胞は、セントロメアを失ったことで、染色体が抜け落ちてしまい死滅する。この中から、生き残った細胞を選別・取得する方法を用いると、本来のセントロメア領域とは異なる場所に、DNA の反復配列を持たない新しいセントロメアが形成された染色体を持つ細胞が取得できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 35件 / うち国際共著 11件 / うちオープンアクセス 25件）

1. 著者名 Hara M, Fukagawa T	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Dynamics of kinetochore structure and its regulations during mitotic progression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Life Sciences	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-020-03472-4	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 Hori T, Fukagawa T	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Artificial generation of centromeres and kinetochores to understand their structure and function.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp Cell Res	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2020.111898	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 Takizawa Y, Ho CH, Tachiwana H, Matsunami H, Kobayashi W, Suzuki M, Arimura Y, Hori T, Fukagawa T, Ohi MD, Wolf M, Kurumizaka H	4. 巻 28
2. 論文標題 Cryo-EM Structures of Centromeric Tri-nucleosomes Containing a Central CENP-A Nucleosome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Structure	6. 最初と最後の頁 44-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.str.2019.10.016	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 Watanabe R, Hara M, Okumura EI, Herve, Fachinetti D, Ariyoshi M, Fukagawa T	4. 巻 218
2. 論文標題 CDK1-mediated CENP-C phosphorylation modulates CENP-A binding and mitotic kinetochore localization.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Biol	6. 最初と最後の頁 4042-4062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.1083/jcb.201907006	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 Hara M, Fukagawa T	4. 巻 21
2. 論文標題 Centromere maintenance during DNA replication.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Cell Biol	6. 最初と最後の頁 669-671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-019-0335-0	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 -

1. 著者名 Hara M, Fukagawa T	4. 巻 18
2. 論文標題 Where is the right path heading from the centromere to spindle microtubules?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 1199-1211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2019.1617008	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 Mills WE, Spence JM, Fukagawa T, Farr CJ	4. 巻 19
2. 論文標題 Site-Specific Cleavage by Topoisomerase 2: A Mark of the Core Centromere.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19020534	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 Hara M, Fukagawa T	4. 巻 52
2. 論文標題 Kinetochore assembly and disassembly during mitotic entry and exit.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr Opin Cell Biol	6. 最初と最後の頁 73-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceb.2018.02.005	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 Hara M, Ariyoshi M, Okumura EI, Hori T, Fukagawa T	4. 巻 20
2. 論文標題 Multiple phosphorylations control recruitment of the KMN network onto kinetochores.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Cell Biol	6. 最初と最後の頁 1378-1388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-018-0230-0	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 Nishimura K, Komiya M, Hori T, Itoh T, Fukagawa T	4. 巻 218
2. 論文標題 3D genomic architecture reveals that neocentromeres associate with heterochromatin regions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Biol	6. 最初と最後の頁 134-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1083/jcb.201805003	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 Arimura Y, Tachiwana H, Takagi H, Hori T, Kimura H, Fukagawa T, Kurumizaka H	4. 巻 10
2. 論文標題 The CENP-A centromere targeting domain facilitates H4K20 monomethylation in the nucleosome by structural polymorphism.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Commun	6. 最初と最後の頁 576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41467-019-08314-x	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 Eykelboom JK, Gierlinski M, Yue Z, Hegarat N, Pollard H, Fukagawa T, Hochegger H, Tanaka TU	4. 巻 on line
2. 論文標題 Live imaging of marked chromosome regions reveals their dynamic resolution and compaction in mitosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Biol	6. 最初と最後の頁 jcb.201807125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1083/jcb.201807125	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 Vargiu Giulia, Makarov Alexandr A, Allan James, Fukagawa Tatsuo, Booth Daniel G, Earnshaw William C	4. 巻 114
2. 論文標題 Stepwise unfolding supports a subunit model for vertebrate kinetochores.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 3133 ~ 3138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1614145114	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 Nishimura Kohei, Fukagawa Tatsuo	4. 巻 25
2. 論文標題 An efficient method to generate conditional knockout cell lines for essential genes by combination of auxin-inducible degron tag and CRISPR/Cas9.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chromosome Res	6. 最初と最後の頁 253 ~ 260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10577-017-9559-7	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 Fukagawa Tatsuo	4. 巻 16
2. 論文標題 Critical histone post-translational modifications for centromere function and propagation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Cycle	6. 最初と最後の頁 1259 ~ 1265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2017.1325044	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 Hori Tetsuya, Shang Wei-Hao, Hara Masatoshi, Ariyoshi Mariko, Arimura Yasuhiro, Fujita Risa, Kurumizaka Hitoshi, Fukagawa Tatsuo	4. 巻 42
2. 論文標題 Association of M18BP1/KNL2 with CENP-A Nucleosome Is Essential for Centromere Formation in Non-mammalian Vertebrates.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dev Cell	6. 最初と最後の頁 181 ~ 189.e3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2017.06.019	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 Okumura Kazuhiro, Kagawa Naoko, Saito Megumi, Yoshizawa Yasuhiro, Munakata Haruka, Isogai Eriko, Fukagawa Tatsuo, Wakabayashi Yuichi	4. 巻 108
2. 論文標題 CENP-R acts bilaterally as a tumor suppressor and as an oncogene in the two-stage skin carcinogenesis model.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2142 ~ 2148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13348	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 Hara Masatoshi, Fukagawa Tatsuo	4. 巻 56
2. 論文標題 Critical Foundation of the Kinetochores: The Constitutive Centromere-Associated Network (CCAN).	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Prog Mol Subcell Biol	6. 最初と最後の頁 29 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-319-58592-5_2	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 Furuta M, Hori T, Fukagawa T	4. 巻 27
2. 論文標題 Chromatin binding of RCC1 during mitosis is important for its nuclear localization in interphase.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mol Biol Cell	6. 最初と最後の頁 371-381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E15-07-0497.	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 Satrimafitrah P, Barman HK, Ahmad A, Nishitoh H, Nakayama T, Fukagawa T, Takami Y	4. 巻 24
2. 論文標題 RbAp48 is essential for viability of vertebrate cells and plays a role in chromosome stability.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chromosome Res	6. 最初と最後の頁 161-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10577-015-9510-8.	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 Wood L, Booth DG, Vargiu G, Ohta S, deLima Alves F, Samejima K, Fukagawa T, Rappsilber J, Earnshaw WC	4. 巻 6
2. 論文標題 Auxin/AID versus conventional knockouts: distinguishing the roles of CENP-T/W in mitotic kinetochore assembly and stability.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Open Biol	6. 最初と最後の頁 150230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsob.150230.	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 Kusakabe M, Oku H, Matsuda R, Hori T, Muto A, Igarashi K, Fukagawa T, Harata M	4. 巻 21
2. 論文標題 Genetic complementation analysis showed distinct contributions of the N-terminal tail of H2A.Z to epigenetic regulations.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 122-135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12327.	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 Nishino T, Fukagawa T	4. 巻 1413
2. 論文標題 Biochemical and Structural Analysis of Kinetochore Histone-Fold Complexes.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 135-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-3542-0_9.	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 Dyomin AG, Koshel EI, Kiselev AM, Saifitdinova AF, Galkina SA, Fukagawa T, Kostareva AA, Gaginskaya ER	4. 巻 11
2. 論文標題 Chicken rRNA Gene Cluster Structure.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0157464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0157464.	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 Nagpal H, Fukagawa T	4. 巻 125
2. 論文標題 Kinetochore assembly and function through the cell cycle.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chromosoma	6. 最初と最後の頁 645-659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00412-016-0608-3.	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 T, Kawasumi R, Arakawa H, Hori T, Shirahige K, Losada A, Fukagawa T, Branzei D	4. 巻 7
2. 論文標題 Chromatin determinants of the inner-centromere rely on replication factors with functions that impart cohesion.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 67934-67947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.11982.	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 Shang WH, Hori T, Westhorpe FG, Godek KM, Toyoda A, Misu S, Monma N, Ikeo K, Carroll CW, Takami Y, Fujiyama A, Kimura H, Straight AF, Fukagawa T	4. 巻 7
2. 論文標題 Acetylation of histone H4 lysine 5 and 12 is required for CENP-A deposition into centromeres.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Commun	6. 最初と最後の頁 13465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms13465.	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 Hori T, Kagawa N, Toyoda A, Fujiyama A, Misu S, Monma N, Makino F, Ikeo K, Fukagawa T	4. 巻 216
2. 論文標題 Constitutive centromere-associated network controls centromere drift in vertebrate cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cell Biol	6. 最初と最後の頁 101-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201605001.	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 Ohta S, Wood L, Toramoto I, Yagyu K, Fukagawa T, Earnshaw WC	4. 巻 26
2. 論文標題 CENP-32 is required to maintain centrosomal dominance in bipolar spindle assembly.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Mol Biol Cell	6. 最初と最後の頁 1225-1237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E14-09-1366.	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 Perpelescu M, Hori T, Toyoda A, Misu S, Monma N, Ikeo K, Obuse C, Fujiyama A, Fukagawa T	4. 巻 26
2. 論文標題 HJURP is involved in the expansion of centromeric chromatin.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Mol Biol Cell	6. 最初と最後の頁 2742-2754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E15-02-0094.	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 Fukagawa T	4. 巻 25
2. 論文標題 Cell Division: A New Role for the Kinetochore in Central Spindle Assembly.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Curr Biol	6. 最初と最後の頁 554-557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2015.05.016.	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 Nagpal H, Hori T, Furukawa A, Sugase K, Osakabe A, Kurumizaka H, Fukagawa T	4. 巻 26
2. 論文標題 Dynamic changes in the CCAN organization through CENP-C during cell-cycle progression.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Mol Biol Cell	6. 最初と最後の頁 3768-3776
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E15-07-0531.	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 Amakawa Y, Sakata Y, Hoki Y, Arata S, Shioda S, Fukagawa T, Sasaki H, Sado T	4. 巻 142
2. 論文標題 A new Xist allele driven by a constitutively active promoter is dominated by Xist locus environment and exhibits the parent-of-origin effects.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 4299-4308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.128819.	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 Samejima I, Spanos C, Alves Fde L, Hori T, Perpelescu M, Zou J, Rappsilber J, Fukagawa T, Earnshaw WC	4. 巻 211
2. 論文標題 Whole-proteome genetic analysis of dependencies in assembly of a vertebrate kinetochore.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J Cell Biol	6. 最初と最後の頁 1141-1156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201508072.	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 Fukagawa T	4. 巻 25
2. 論文標題 Tatsuo Fukagawa	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Curr Biol	6. 最初と最後の頁 1021-1023
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計53件 (うち招待講演 27件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 原昌稔、深川竜郎
2. 発表標題 キネトコアタンパク質結合ネットワークにおけるCENP-Cの役割
3. 学会等名 第37回染色体ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 勲人、深川 竜郎
2. 発表標題 CCAN-セントロメア結合の細胞周期依存的な制御とその役割
3. 学会等名 第37回染色体ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatoshi Hara, Reito Watanabe, Mariko Ariyoshi, and Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 CDK1 Regulates CENP-A-CENP-C Interaction In Vertebrate Kinetochores.
3. 学会等名 ASCB/EMBO 2019 Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 etsuya Hori, Jinghui Cao, Yasuhiro Arimura, Kohei Nishimura, Mariko Ariyoshi, Hitoshi Kurumizaka, and Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Essentiality of CENP-A Depends on Its Binding Mode to HJURP.
3. 学会等名 ASCB/EMBO 2019 Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Kinetochores Dynamics During Progression of Cell Cycle.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	堀哲也、曹静暉、有村泰宏、西村浩平、有吉真理子、豊田敦、三須定彦、池尾一穂、胡桃坂仁志、深川竜郎
2. 発表標題	Essentiality of CENP-A depends on its binding mode to HJURP.
3. 学会等名	第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	有吉真理子、佐野智基、原昌稔、深川竜郎
2. 発表標題	Structural and functional analysis of a C-terminal region of a centromeric protein, CENP-C.
3. 学会等名	第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	曹静暉、有村泰宏、有吉真理子、胡桃坂仁志、堀哲也、深川竜郎
2. 発表標題	Interaction mode between CENP-A and HJURP in vitro.
3. 学会等名	第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	竹之下憂祐、原昌稔、深川竜郎
2. 発表標題	染色体分配におけるKMNネットワークの役割
3. 学会等名	第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 渡邊勸人、原昌稔、有吉真理子、深川竜郎
2. 発表標題 細胞周期の進行に伴うCENP - Cのセントロメアクロマチンへの結合機構の変化とその意義
3. 学会等名 第91回日本遺伝学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村浩平、堀哲也、豊田敦、古宮正隆、伊藤武彦、深川竜郎
2. 発表標題 脊椎動物細胞におけるセントロメアの3次元構造解析
3. 学会等名 第91回日本遺伝学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原 昌稔、深川竜郎
2. 発表標題 細胞周期進行にともなうセントロメアタンパク質結合ネットワークの変換
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 深川竜郎
2. 発表標題 染色体分配を司るセントロメア・キネトコアのダイナミクス
3. 学会等名 第38回分子病理研究会淡路シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 深川竜郎
2. 発表標題 動的なキネトコア構造の実体
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会合同年次大（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Epigenetic regulation on centromere specification and kinetochore assembly
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会（日本発生物学会合同大会）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 深川竜郎
2. 発表標題 ゲノム解析から明らかになるセントロメア構造の実体
3. 学会等名 新学術領域研究「学術研究支援基盤形成」 生命科学4プラットフォーム 説明会・成果シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Centromere Dynamics During Mitotic progression
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Centromere Biology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 励人、原昌稔、有吉真理子、深川竜郎
2. 発表標題 CENP-C のセントロメア結合における分子メカニズム
3. 学会等名 日本遺伝学会第90回大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 深川竜郎
2. 発表標題 Molecular assembly of vertebrate kinetochores.
3. 学会等名 国立遺伝学研究所 研究集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀 哲也、曹 静暉、西村 浩平、有村 泰宏、有吉 真理子、豊田 敦、三須 定彦、池尾 一穂、胡桃坂 仁志、深川 竜郎
2. 発表標題 セントロメア機能を制御するエピジェネティックメカニズム
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村 浩平、堀 哲也、古宮 正隆、伊藤 武彦、深川 竜郎
2. 発表標題 ネオセントロメアから迫るセントロメア領域における染色体構造の解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Ariyoshi, Fumiaki Makino, Tomoki Sano, Reito Watanabe, Yasuhiro Arimura, Masatoshi Hara, Hitoshi Kurumizaka, Tetsuya Hori, Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Molecular dissection of CENP-A nucleosome recognition by CENP-C
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masatoshi Hara, Mariko Ariyoshi, Tetsuya Hori, Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Dynamics of CCAN-KMN interaction in vertebrate kinetochore during mitotic progression
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Dynamics on kinetochore assembly
3. 学会等名 Chromosome Stability 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊励人、原 昌稔、有吉真理子、深川竜郎
2. 発表標題 M期におけるセントロメアタンパク質CENP-CのCENP-Aとの結合はCDK1によるCENP-Cのリン酸化を必要とする
3. 学会等名 第36回染色体ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐野智基、有吉真理子、深川竜郎
2. 発表標題 セントロメアタンパク質CENP-C の二量体形成領域の構造機能解析
3. 学会等名 第36回染色体ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 牧野文信、有吉真理子、佐野智基、原 昌稔、有村泰宏、胡桃坂仁志、堀 哲也、深川竜郎
2. 発表標題 CENP-C による CENP-A ヌクレオソーム認識の分子基盤研究
3. 学会等名 第36回染色体ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村浩平、堀哲也、古宮正隆、伊藤武彦、深川竜郎
2. 発表標題 4C解析による核内セントロメア構造分子基盤とその役割の解明
3. 学会等名 第36回染色体ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原 昌稔、有吉真理子、奥村英一、堀 哲也、深川竜郎
2. 発表標題 M期進行におけるキネトコアタンパク質結合ネットワークの変換
3. 学会等名 第36回染色体ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 深川竜郎
2. 発表標題 Dynamics on kinetochore assembly
3. 学会等名 染色体研究の最前線2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuya Hori and Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Epigenetic regulation for kinetochore assembly in vertebrate cells
3. 学会等名 EMBO workshop on kinetochore dynamics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kohei Nishimura, Tetsuya Hori, Masataka Komiya, Takehiko Ito and Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 3D genome organization in centromeres
3. 学会等名 EMBO workshop on kinetochore dynamics (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原 昌稔、堀 哲也、深川竜郎
2. 発表標題 キネトコアタンパク質の結合ネットワークの再考
3. 学会等名 日本細胞生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊 勲人, 原 昌稔, 深川 竜郎
2. 発表標題 セントロメアタンパク質の細胞周期依存的なキネトコア内配置変化の分子機構とその役割
3. 学会等名 日本遺伝学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 深川 竜郎
2. 発表標題 セントロメア形成に関する遺伝学・エピ遺伝学
3. 学会等名 ConBIO2017 (日本分子生物学会) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masatoshi Hara, Tetsuya Hori, Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Dynamically switching protein interaction networks during M-phase progression in vertebrate kinetochores
3. 学会等名 ASCB annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Epigenetic regulation on centromere specification and kinetochore assembly
3. 学会等名 Indo-Japan conference on Epigenetics and human Disease (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 深川竜郎
2. 発表標題 セントロメア・キネトコアの形成機構
3. 学会等名 「タイムシグナルと制御」シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 深川竜郎
2. 発表標題 セントロメア・キネトコア形成におけるエピジェネティック制御
3. 学会等名 第68回日本細胞生物学会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Epigenetic regulation of centromere specification and kinetochore assembly
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Centromere Biology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Epigenetic regulation of centromere specification and kinetochore assembly
3. 学会等名 国立遺伝学研究所研究会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Molecular architecture of the kinetochore in vertebrates
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Epigenetic regulation for kinetochore specification and assembly in vertebrates
3. 学会等名 Chromosome Stability 2016（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 深川竜郎
2. 発表標題 セントロメア・キネトコアの構築機構
3. 学会等名 岡崎フラグメント50周年シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 深川竜郎
2. 発表標題 Molecular assembly of vertebrate kinetochore
3. 学会等名 染色体研究の最前線（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Specific features of centromeric chromatin
3. 学会等名 International Symposium on Non-coding DNA and Chromosome Integrity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Specific features of centromeric chromatin for kinetochore assembly
3. 学会等名 International Conference on Chromatin Regulation in Proliferation and Differentiation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Tatsuo Fukagawa
2. 発表標題 Molecular architecture of vertebrate centromeres
3. 学会等名 14th FAOBMB Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 深川竜郎
2. 発表標題 キネトコア形成の分子機構
3. 学会等名 BMB2015 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Harsh Nagpal 他
2. 発表標題 Dynamic change of CCAN organization during cell cycle
3. 学会等名 BMB2015
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 堀哲也 他
2. 発表標題 高等動物のセントロメアのクロマチンダイナミクス
3. 学会等名 BMB2015
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 浅野有美 他
2. 発表標題 ニワトリにおけるゲノムワイドなエピジェネティックスリプログラミング
3. 学会等名 BMB2015
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 深川竜郎
2. 発表標題 セントロメア/キネトコアの形成機構
3. 学会等名 国際高等研究所研究プロジェクト「クロマチン・デコーディング」 2015年度研究会（招待講演）
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Tatsuo Fukagawa (分担)	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 13/555
3. 書名 DNA replication, recombination, and repair: Molecular Mechanisms and pathology	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>細胞分裂時に染色体の分配を制御する鍵となるしくみを解明 http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/events/achievement/fukagawa-20191101/ 定説を覆す！染色体の分配のしくみに、鍵となる新たな分子の働きを発見 https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181113_1 世界初！細胞核内におけるセントロメア領域の立体的配置を解明 https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181105_1 染色体の分配装置が形成される仕組みを解明 http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/events/achievement/hori-fukagawa-20170725/ 遺伝子が次世代へ伝わるメカニズムを解明 http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/events/achievement/shang-fukagawa-20161104/ 遺伝子伝達の鍵、解明 がん細胞死滅に道 大阪大研究チーム http://www.sankei.com/west/news/161105/wst1611050079-n1.html セントロメアは動くことができる http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/events/achievement/hori-fukagawa-20161209/ 深川研究室HP http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/fukagawa/index_j.html</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
---------------------------	-----------------------	----