

## 科学的研究費補助金研究成果報告書

平成24年5月25日現在

機関番号：72602

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007～2011

課題番号：19057008

研究課題名（和文） M期キナーゼによる分裂装置構成分子の動態制御

研究課題名（英文） Control of mitotic apparatus by mitotic kinases

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

研究成果の概要（和文）：

本研究では、細胞増殖制御の基礎となる細胞分裂において、M期キナーゼの基質分子群を特定し、それらのリン酸化修飾の意義を究明することによって、M期分裂装置がいかにより制御されているかを解明することを目的とした。紡錘体と染色体の蛍光色素標識細胞を樹立し、分裂装置の動態解析ツールを整備し、FRAP法の導入により動的分子代謝の解析を可能にした。これらを活用して次の2つの結果を得た。1) Aurora キナーゼの活性は、セントロメアにおいてクロマチン分子 HP1 との動的相互作用により、動原体の背合わせ構造をつくり、正しい微小管結合を促すことを見出した。2) Cdk1 の活性は、コンデンシン II のリン酸化によって、Polo キナーゼの染色体軸索への結合を促進し、M期における染色体の凝縮を開始することが明らかになった。これらの結果より、Aurora と Polo キナーゼの対照的な特性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Cell division is a basis of cell proliferation, and thus must be under rigorous control. The research aimed to elucidate how mitotic apparatus are regulated by mitotic kinases including Cdk1, Aurora and Polo kinases. To study this, we first established a series of cell lines that stably express fluorescence labeled proteins in chromosomes, kinetochores and microtubules. We then set up a condition to study protein dynamics using the fluorescence recovery after photobleaching assay. Using these cell lines and technique, we obtained the following results: 1) Aurora B promotes the release of HP1 $\alpha$  from chromosome arms in mitosis, but a small subset of HP1 $\alpha$  become a part of the chromosomal passenger-complex (CPC) in a phosphorylation-dependent manner. HP1 $\alpha$  was found out to be an essential component of the CPC to prevent mis-segregation of chromosomes. 2) Cdk1 targets a subunit of condensin II complex, CAP-D3 to initiate chromosome condensation as cells enter mitosis. A Cdk1-mediated phosphorylation of CAP-D3 induces recruitment of Plk1 and further propagation of phosphorylation widely on the complex, which promotes condensin II to assemble chromosomes. These findings highlight the distinct properties of Aurora and Polo kinases in regulating mitotic apparatus.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	18,900,000	0	18,900,000
2008年度	9,800,000	0	9,800,000
2009年度	13,300,000	0	13,300,000
2010年度	12,800,000	0	12,800,000
2011年度	9,300,000	0	9,300,000
総計	64,100,000	0	64,100,000

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：細胞分裂、染色体、紡錘体、分裂期キナーゼ

## 1. 研究開始当初の背景

(1) リン酸化は、タンパク質の翻訳後修飾の中で最も可塑性に優れた修飾であり、ダイナミックな細胞活動を支える中心的な生化学反応である。

(2) 細胞分裂は一連のリン酸化反応によって進行するので、「M期キナーゼ」と総称される分裂期に活性を有するキナーゼがその制御の鍵となる酵素である。したがって、M期キナーゼの機能とその連携を紐解いていくことは、細胞分裂の分子背景の解明に重要な手掛かりがあることは明らかであった。

(3) 分裂期の開始・進行は、サイクリン依存性キナーゼ1 (Cdk1)の活性に依存しているが、加えて、Aurora および Polo といった分裂期キナーゼが、分裂期の種々のイベントに、より直接的な関わりを持つことが明らかになってきた。特に Aurora A は紡錘体、Aurora B は染色体、と2つの Aurora の制御分担も明らかになりつつあった。Polo キナーゼ (Plk1) については、紡錘体形成にかかわること、姉妹染色分体の解離過程にかかわることが知られていた。しかし、これらのM期キナーゼの基質はあまりよく分かっておらず、これらのキナーゼのはたらきについては分子レベルでの理解は限られていた。

(4) 我々は、先行研究において、染色体に生理的物性を付与するコンデンシン I が動的な振る舞いをしつつ染色体に取り込まれることを予備的に観察していた。さらに、コン

デンシン I の取り込みは Aurora B の活性に依存していることも見いだしていた。また紡錘体においては、Aurora B は微小管の脱重合を促進して、染色体と微小管の適切な結合を確立することも報告された。これらの観察から、「Aurora B は分子のターンオーバーを促進することで染色体や紡錘体に可塑性を与え、その特性が分裂装置の迅速な形態変化を可能にしている」という作業仮説が導き出されていた。

## 2. 研究の目的

本研究では、分裂期キナーゼの役割を究明することで、分裂期の制御機構の体系的理解にアプローチしたいと考えた。つまり、分裂期キナーゼの Cdk1、Aurora、Polo によって制御をうける主要な分子に着目して、酵素とその関連分子の連携を顕微鏡的・生化学的手法によって検討することを目的とした。とくに Aurora B に関しては、上記の作業仮説に沿って検討を進める。それによって、分裂期はいかに進行するか？染色体および紡錘体がいかに形成され、調節され、機能するのか？という命題に対して、「リン酸化による分子動態の変化」という視点にもとづく解答を得ることを目指した。

## 3. 研究の方法

M期キナーゼの役割を分子論で理解すべく、これらの酵素によって直接的な制御を受ける基質分子を特定し、それらの振る舞い、あるいは染色体、紡錘体等の分裂装置の構造と

機能を観察し、M期キナーゼによるリン酸化修飾の生物学的意義を解析する。実験のマテリアルとしてはヒトの培養細胞を用い、生細胞観察を主体とした顕微鏡的解析と生化学的解析を組み合わせアプローチするよう立案した。具体的なワークフローは以下のとおりとした。

(1) 分裂期進行の制御分子及び分裂装置の構成分子の動態観察：分裂期の進行を支配するサイクリン及び染色体・紡錘体の構成因子の蛍光標識細胞を用いて、生理的な分子の動きを経時的に観察する。次いでFRAP解析によって、分子のキネティクスを解析・記述する。

(2) 生理的分子動態における分裂期キナーゼの関与の検討：分裂期キナーゼのうち Cdk1, Aurora A, Aurora B, Plk1 といった主要4キナーゼの機能の重要性から、これらに焦点を絞り、それぞれのキナーゼを特異的に阻害した後の分子動態および染色体および紡錘体の形態・動態変化を検討する。

(3) 分裂装置構成分子の生化学的検討：*in vitro* で生化学的な解析を行い、キナーゼと基質関係の詳細を明らかにする。さらにリン酸化をうけるアミノ酸を同定する。その所見に基づき、リン酸化部位特異的抗体を作成し、実際の細胞において同部位のリン酸化抗原出現の時期と局在を決定するとともに、特定のキナーゼ依存性を検証する。

(4) リン酸化と分子動態の関連性の検討：リン酸化部位のアラニン置換によって非リン酸化変異体を作成する。その変異体について、局在の観察とFRAP解析によって、リン酸化による分子動態の変化を検討する。結果を(2)のキナーゼ阻害時の所見と比較する。

(5) 非リン酸化変異体の発現による細胞表現形の解析：非リン酸化型変異体を発現時に観察される分裂装置の形態変化、あるいはその結果として誘導される表現形の定性・定量的解析を行う。さらに、他の関連分子の局在や動態への影響も検討する。

#### 4. 研究成果

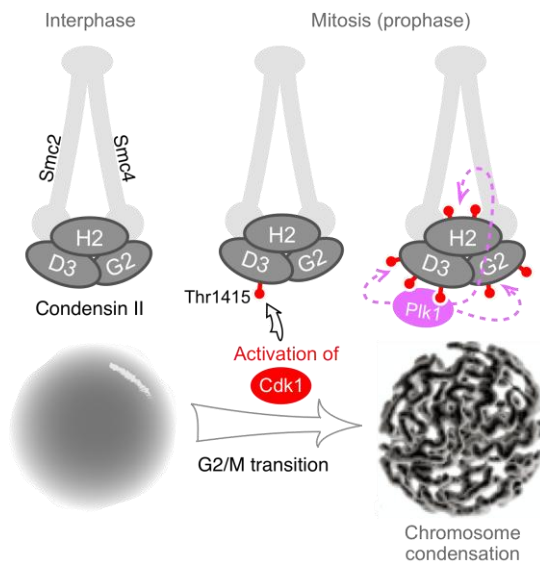
本研究の推進により、M期キナーゼによる染色体や紡錘体の構成因子の制御様式が見出され、細胞分裂特異的な形態変化におけるタンパク質のリン酸化修飾の重要性を具体的に説明できるようになってきた。具体的な研究成果は次のとおり。

(1) 紡錘体と染色体の構成タンパク質の蛍光色素標識細胞を樹立し、分裂装置の動態解析ツールを整備した。特に、FRAP法の導入により動的分子代謝の解析をおこなった。これらの解析手法は、細胞の増殖相のみならず、分化相における「リン酸化に基づく動的な細胞活動」の解析に広く適応可能である。

(2) Aurora Bの活性は、コヒーシンおよびその保護因子であるシュゴシンの染色体腕部からの解離に寄与していることが分かった。これらと同様に、Aurora Bはヘテロクロマチンタンパク質HP1 $\alpha$ の解離も促進するが、解離したHP1 $\alpha$ の一部はAurora BやINCENPとともに染色体パッセンジャー複合体に取り込まれること、それによって、この複合体がセントロメアに安定して局在するようになることを見出した。HP1 $\alpha$ を含んだ染色体パッセンジャー複合体は、微小管と動原体の結合調節というセントロメアにおけるAurora Bの機能を十分に発揮するために必要である

ことが明らかになった。

(3) M期初期の染色体凝縮を担うコンデンシンIIが、PoloキナーゼとCdk1による協調的な制御を受けることを明らかにした。Cdk1がコンデンシンII複合体のCAP-D3サブユニットをリン酸化することが、染色体凝縮を開始するスイッチたる反応であることを突き止めた(下図)。



つまり、Cdk1はCAP-D3のThr1415残基をリン酸化すると、これをPlk1が認識して、その部位に結合し、そのPlk1がコンデンシンIIの各サブユニットを広くリン酸化しすることによって、この複合体を活性化し、染色体の凝縮を促進するというメカニズムが明らかになった。このメカニズムは、染色体分配に際して核膜が崩壊する後生生物に普遍的な制御様式であることが示唆された。

(4) M期キナーゼについて、AuroraとPoloキナーゼの対照的な特性が浮かび上がってきた。即ち、Auroraキナーゼは、基質分子のターンオーバーや細胞内局在を制御する一方で、Plk1はCdk1と協調してはたらき、基質分子の酵素活性やはたらきの制御を担当するという役割分担がありそうである。こ

れら特性の相違は、今後、細胞分裂のメカニズムをさらに進めていくうえで、少なからず重要な視点を提供すると考えられる。

(5) M期キナーゼのはたらきは、必ずしもall-or-noneではなく、高いキナーゼ活性を必要とするプロセスもあれば、部分的な活性で足りる局面もあり、キナーゼの活性の必要度は「段階的」であることが分かった。こうした観点から、今後、M期キナーゼの「軽微な機能低下」と染色体不安定性のというがんの細胞病態との関連性が注目される。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計13件、全て査読有り)

1: 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.

2: Ito, G., Kanno, S., Uchida, K.S.K., Chiba, S., Sugino, S., Watanabe, K., Mizuno, K., Yasui, A., Hirota, T., and \*Tanaka, K. (2011). CAMP (C13orf8, ZNF828) is a novel regulator of kinetochore-microtubule attachment. *EMBO J.* 30, 130-144.

3: Smith, E., Hegarat, N., Vesely, C., Roseboom, I., Streicher, H., Straatman, K., Flynn, H., Skehel, M., Hirota, T., Kuriyama, R., \*Hochegger, H. (2011) Differential control of Eg5 dependent centrosome separation by Plk1 and Cdk1. *EMBO J.* 30: 2233-2245.

4: Abe, Y., Okumura, E., Hosoya, T., \*Hirota, T., and \*Kishimoto, T. (2010). A single starfish Aurora performs dual functions of Auroras A and B in human cells. *J. Cell Sci.* 123, 3978-3988.

5: Nozawa, R., Nagao, K., Masuda, H., Iwasaki, O., Hirota, T., Nozaki, N., Kimura, H., and \*Obuse, C. (2010). Human POGZ modulates

HP1 dissociation from mitotic chromosome arms through Aurora B activation. *Nat. Cell Biol.* 12, 719-727.

6: Ohishi, T., Hirota, T., Tsuruo, T., \*Seimiya, H. (2010) TRF1 mediates mitotic abnormalities induced by Aurora-A overexpression. *Cancer Res.* 70: 2041-2052.

7: Kodama, M., Otsubo, C., Hirota, T., Yokota, J., Enari, M., \*Taya, Y. (2010) Requirement of ATM for Rapid p53 Phosphorylation at Ser46 without Ser/Thr-Gln Sequences. *Mol. Cell. Biol.* 30: 1620-1633.

8: Uchida, K.S.K., Takagaki, K., Kumada, K., Noda, T., and \*Hirota, T. (2009). Kinetochore stretching inactivates the spindle assembly checkpoint. *J. Cell Biol.* 184, 383-390.

9: Tanaka, K., and \*Hirota, T. (2009). Chromosome segregation machinery and cancer. *Cancer Sci.* 100, 1158-1165.

10: Munirajan, A.K., Ando, K., Mukai, A., Takahashi, M., Suenaga, Y., Ohira, M., Koda, T., Hirota, T., Ozaki, T., and \*Nakagawara, A. (2008). KIF1B-beta functions as a haploidinsufficient tumor suppressor gene mapped to chromosome 1p36.2 by inducing apoptotic cell death. *J. Biol. Chem.* 283, 24426-24434.

11: Zhang, D., Shimizu, T., Araki, N., Hirota, T., Yoshie, M., Ogawa, K., Nakagata, N., Takeya, M., and \*Saya, H. (2008). Aurora-A overexpression induces cellular senescence in mammary gland hyperplastic tumors developed in p53-deficient mice. *Oncogene* 27, 4305-4314.

12: Nakajima, M., Kumada, K., Hatakeyama, K., Noda, T., Peters, JM., and \*Hirota, T. (2007). The complete removal of cohesin from chromosome arms depends on separase. *J. Cell Sci.* 120, 4188-4196.

13: Lipp, JJ., Hirota, T., Poser, I., and \*Peters, JM. (2007). Aurora B controls the association of condensin I but not condensin II with mitotic chromosomes. *J. Cell Sci.* 120, 1245-1255.

[学会発表] (計 6 1 件)

1: Hirota, T. How chromosome assembly is triggered in cells entering mitosis. 6th UK-Japan Cell Cycle Meeting. 2011.04.10-13 (Windermere)

2: Hirota, T. How chromosome assembly is triggered in cells entering mitosis. Impromptu Seminar at the IMP. 2011.04.14 (Vienna)

3: 広田 亨. がん細胞における異数性の発生要因を考える. 要望講演. 第 52 回日本臨床細胞学会総会. 2011.05.20-22. (福岡)

4: Hirota, T. Probing separase activity reveals its switch-like activation at the metaphase-to-anaphase transition. The 2<sup>nd</sup> Dynamic Kinetochore Workshop. 2011.06.15-18 (Vienna)

5: 広田 亨. 染色体分離の同期性を保証するメカニズム. 北海道大学大学院・先端生命科学研究所・分子生物学特別セミナー. 2011.06.24. (札幌)

6: Hirota, T. Probing separase activity reveals its switch-like activation at the metaphase-to-anaphase transition. The MEXT Priority Research International Symposium "Cell Division". 2011.06.29-07.01 (Hakone)

7: Hirota, T. The switch-like activation of separase ensures chromosome segregation. The GCOE International Workshop "Mitosis". 2011.07.04 (Yokohama)

8: Hirota, T. Heterochromatin protein 1 is an essential component of the chromosomal passenger complex to prevent missegregation of chromosomes. 平成 23 年度遺伝研研究会「クロマチンダイナミクスの分子機構」 2011.10.20 (三島)

9: 広田 亨. 染色体分離の正確性を保証するメカニズム. ケミカルバイオロジー勉強会・理化学研究所. 2011.10.26. (和光)

10: Hirota, T. How mitotic kinases control chromosome segregation. 熊本大学 GCOE・リエゾンラボ研究会. 2011.11.02 (熊本)

11: Shindo, N., Hirota, T. Dual role of separase during the metaphase-to-anaphase transition ensures chromosome segregation in mammalian

cells. Annual meeting of American Society of Cell Biology. 2011.12.03-09 (Denver)

12: Hirota, T. Probing separase activity reveals its switch-like activation at the metaphase-to-anaphase transition. 第30回日本分子生物学会シンポジウム. 2011.12.13-16 (横浜)

13: Uchida, K.S.K., Hirota, T. Does the spindle-assembly checkpoint monitor the presence of tension? 第30回日本分子生物学会ワークショップ. 2011.12.13-16 (横浜)

14: 進藤軌久, 広田 亨. Separase は染色体分離において一人二役を果たす. 第29回染色体ワークショップ. 2012.1.25-27 (秋保温泉)

15: 熊田和貴, 広田 亨. Separase の自己切断による染色体分配制御. 第29回染色体ワークショップ. 2012.1.25-27 (秋保温泉)

16: 阿部優介, 広田 亨. アナログ感受性変異体による Greatwall キナーゼの機能解析. 第29回染色体ワークショップ. 2012.1.25-27 (秋保温泉)

17: 広田 亨. がん細胞における異数性の発生要因を考える. 第28回新潟県立中央病院集談会・特別講演 2012.03.02 (上越)

18: 広田 亨. ヒト細胞における染色体の分配機構. 国立がん研究センター研究所. セミナー. 2010.05.28. (東京)

19: 広田 亨. 染色体分離の瞬間を規定するメカニズム. かずさ DNA 研究所. セミナー. 2010.09.17. (木更津)

20: Hirota, T. How chromosomes are assembled in cells entering mitosis. The MEXT Priority Research International Symposium "Mitosis". 2010.11.08. (Tokyo)

21: Shindo, N., Hirota, T. Visualization of separase activity defines the activation timing at the metaphase-to-anaphase transition. Annual meeting of American Society of Cell Biology. 2010.12.11 (Philadelphia)

22: 高垣謙太郎, 内田和彦, 広田 亨. Aurora B は HP1 $\alpha$ の動態制御を介し安定した染色体分配を保証する. 第69回日本癌学会学術総会. 2010.09.20-22 (大阪)

23: 田中耕三, 伊藤 剛, 安井 明, 広田 亨. 新規 Mad2L2 結合分子 CAMP によるキネトコア—微小管結合の制御. 第69回日本癌学会学術総会. 2010.09.20-22 (大阪)

24: 長坂浩太, 阿部聡司, 広田 亨. The initial phase of chromosome condensation requires Cdk1-mediated phosphorylation of the CAP-D3 subunit of condensin II. 第33回日本分子生物学会年会. 2010.12.07-10 (横浜)

25: リナ・マルセロ・ガジェゴ・パエツ, 坂東優篤, 広田 亨, 白髭克彦. Characterization of the Smc5/6 complex in human cells. 第33回日本分子生物学会年会. 2010.12.07-10 (横浜)

26: 長坂浩太, 阿部聡司, 広田 亨. Cdk 1 による Condensin II のリン酸化が染色体凝縮を誘導する. 第28回染色体ワークショップ. 2011.1.11-13 (山代温泉)

27: 進藤軌久, 広田 亨. セパレーズの可視化でわかってきたこと. 第28回染色体ワークショップ. 2011.1.11-13 (山代温泉)

28: 田中耕三, 伊藤 剛, 安井 明, 広田 亨. 新規 Mad2L2 結合分子 CAMP によるキネトコア—微小管結合の制御. 第28回染色体ワークショップ. 2011.1.11-13 (山代温泉)

29: Hirota, T. Kinetochores stretching promotes the metaphase-to-anaphase transition. 61st Annual Meeting of the Japanese Society for Cell Biology. 2009.06.02-04 (Nagoya)

30: Hirota, T., Kishimoto, T. Organizer: The MEXT Priority Research International Workshop "Chromosome segregation machinery" 2009.06.05 (Tokyo)

31: Hirota, T. How chromosomes segregation is triggered in human cells. Seminar at Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (ETHZ). 2009.08.28 (Zurich)

32: Hirota, T., Uchida K.S.K. Kinetochores stretching promotes the metaphase-to-anaphase transition. FASEB Meeting "Mitosis: Spindle assembly and function" 2009.08.30-09.04 (Lucca)

33: Hirota, T. How mammalian cells trigger chromosome segregation at the correct time.

Seminar at European Molecular Biology Laboratories (EMBL). 2009.11.23 (Heidelberg)

34: 広田 亨. ヒト細胞における染色体分離の制御. 東京大学医科学研究所. GCOE 特別セミナー. 2009.11.18. (東京)

35: 高垣謙太郎、広田 亨. Aurora B は HP1 $\alpha$  の動態制御を介し安定した染色体分配を保証する. 第 27 回染色体ワークショップ. 2010.1.20-22 (御殿場)

36: 進藤軌久、広田 亨. ヒト細胞における染色体分離開始とセパレーズ活性化のタイミング. 第 27 回染色体ワークショップ. 2010.1.20-22 (御殿場)

37: Hirota, T. Toward targeting chromosome segregation machinery for cancer therapeutics” 8th Annual meeting of Japanese Society of Medical Oncology. 2010.03.29 (Tokyo)

38: Hirota, T., Takagaki, K., Uchida, K.S.K. How Aurora B controls chromosome segregation in mitosis. The 65<sup>th</sup> KSBMB annual meeting. 2008.5.9. (Seoul)

39: 広田 亨. 染色体分離の瞬間を規定する仕組み: 紡錘体チェックポイントについて. 日本生化学会中部支部例会. 2008.5.24 (岐阜)

40: Hirota, T., Uchida, K.S.K., Takagaki, K. Kinetochoe stretching: Setting the stage for chromosome segregation. The 3<sup>rd</sup> NIG International Symposium on ‘Chromosome Dynamics’ 2008.5.26. (Mishima)

41: 広田 亨. 染色体動態と分裂異常. 第 49 回日本臨床細胞学会総会教育講演. 2008.6.8. (東京)

42: 中島真人、熊田和貴、野田哲生、広田 亨. 染色体腕部コヒーシオン解離におけるセパレーズの関与について. 第 60 回日本細胞生物学会大会. 2008.6.29. (横浜)

43: Hirota, T. Kinetochoe stretching: Setting the stage for chromosome segregation. The 9<sup>th</sup> International Congress on Cell Biology. 2008.10.8. (Seoul)

44: 広田 亨. ヒストンの化学修飾: 新たな標的エピジェネティクスを目指して.

第 70 回日本血液学会. 2008. 10. 10. (京都)

45: Hirota, T. How Aurora B controls chromosome segregation in mitosis. Tokyo Institute of Technology GCOE Symposium ‘Chromosome biology’ 2008.10.24. (Tokyo)

46: 内田和彦、広田 亨. 細胞分裂中期において動原体に加えられた“張力”の定量的解析. 第 67 回日本癌学会学術総会. 2008.10.28. (名古屋)

47: 高垣謙太郎、広田 亨. Aurora B による M 期チェックポイントの制御. 第 31 回日本分子生物学会年会、第 81 回日本生化学会、合同大会. 2008.12.10 (神戸)

48: 内田和彦、広田 亨. 紡錘体チェックポイントを解除する動原体の“ストレッチング”. 第 26 回染色体ワークショップ. 2009.01.26-28 (姫路)

49: 進藤軌久、広田 亨. ヒト細胞における染色体分離の同期性を保証する仕組みの解析. 第 26 回染色体ワークショップ. 2009.01.26-28 (姫路)

50: Uchida, K., Takagaki, K., Kumada, K., Hirota, T. How cells silence the spindle assembly checkpoint. MEXT Priority Research, International Symposium “Cell Cycle and Cell Architecture” 2009.02.27. (Nagoya)

51: Hirota, T. How anaphase is triggered at the correct time. Seminar at Wadsworth Center, State of New York, Department of Health, 2009.03.06 (Albany)

52: Hirota, T. How anaphase is triggered at the correct time. Seminar at Rockefeller University, 2009.03.09 (New York)

53: Hirota, T., Takagaki, K., Uchida, K. How Aurora B controls mitotic chromosome assembly. The 19<sup>th</sup> FAOBMB Conference, 2007.05.28. (Seoul)

54: 高垣謙太郎、広田 亨. Aurora B キナーゼによる HP1a の動態制御. 第 7 回核ダイナミクス研究会. 2007.09.25. (札幌)

55: Takagaki, K., Hirota, T. Aurora B controls dynamic localization of HP1a in mitosis. 第 65

回日本癌学会学術総会. 2007.10.4. (横浜)

56: Hirota, T. The molecular metabolism that underlies mitotic chromosome assembly. 第 65 回日本癌学会学術総会. 2007.10.04. (横浜)

57: 内田和彦, 広田 亨. 細胞分裂中期において動原体が受ける張力の定量的解析. 第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会、合同大会. 2007.12.11. (横浜)

58: 中島真人、広田 亨. The complete removal of cohesin from chromosome arms depends on separase. 第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会、合同大会. 2007.12.11. (横浜)

59: Hirota, T. How Aurora B controls chromosome segregation in mitosis. 第 30 回日本分子生物学会年会、第 80 回日本生化学会、合同大会. 2007.12.12. (横浜)

60: 広田 亨. 動原体の微小管相互作用感知系の研究. 第 25 回染色体ワークショップ. 2008.1.31. (湯河原)

61: Hirota, T., Uchida, K.S.K., Kinetochore stretching: Setting the stage for chromosome segregation. Seminars at EMBL. 2008.3.12. (Heidelberg)

[図書] (計 9 件)

1: Nagasaka, K., Gallego-Paez, L.M., \*Hirota, T. (2011) Mitosis and Meiosis: Molecular Control of Chromosome Separation. Review. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd.

2: Kumada, K., \*Hirota, T. (2011) Separase. Review. Handbook of Proteolytic Enzymes 3rd Edition, Elsevier.

3: 広田 亨 (2010) 「染色体動態を制御する動原体微小管のダイナミクス」細胞工学 29 (9) 862-867

4: 広田 亨 (2010) 「紡錘体形成チェックポイント」細胞周期フロンティア・佐方功幸ほか編 (東京、共立出版) pp 94-101.

5: 広田 亨, 進藤軌久 (2009) ヒストンのリン酸化によるクロマチンの制御. 実験医学 26: 1353-1358

6: 中島真人、広田 亨 (2008) Aurora 阻害薬. 分子細胞治療 4 (6) 480-488.

7: Hoshi, O., Hirota, T., Kimura, E., Komatsubara, N., Ushiki, T. (2007) Immunocytochemistry for analyzing chromosomes. Chromosome Nanoscience and Technology pp.79-87 CRC Press.

8: 広田 亨(2007) 染色体の構築とその動態を制御する分裂期キナーゼ Aurora B. 実験医学 25 (5) 704-711.

9: 大石智一、清宮啓之、広田 亨(2007) Aurora キナーゼによる分裂期微小管の制御. 細胞 39 (11) 482-486.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)  
該当なし

○取得状況 (計 0 件)  
該当なし

[その他]

ホームページ

<http://www.jfcr.or.jp/tci/exppathol/index.html>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者 広田 亨  
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

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 高垣謙太郎  
公益財団法人がん研究会  
がん研究所・実験病理部  
博士研究員  
研究者番号：70419951

内田和彦  
公益財団法人がん研究会  
がん研究所・実験病理部  
博士研究員  
研究者番号：40380555

進藤軌久  
公益財団法人がん研究会  
がん研究所・実験病理部  
博士研究員  
研究者番号：00512253



熊田和貴  
公益財団法人がん研究会  
がん研究所・実験病理部  
博士研究員  
研究者番号：10370149