

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04034

研究課題名(和文)染色体パセンジャー複合体の制御機構が明かすがん染色体動態の病理

研究課題名(英文) Regulation of the Chromosomal Passenger Complex identifies pathology of chromosomal instability in cancers

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) 33,700,000円

研究成果の概要(和文)：細胞分裂における過不足のない染色体の分配は、微小管と動原体との正確な結合のうえに成り立ち、その制御は、Aurora Bキナーゼを含む染色体パセンジャー複合体CPCが担う。この重要なAurora Bのはたらきは、動原体分子をリン酸化することで達成されるが、問題はセントロメアに局在するCPCがいかにして動原体の基質をリン酸化するのかを説明ができていない。本研究では、HP1がCPCの立体構造を変化させることを見出したことを手がかりに問題の解決を試み、CPCの制御機構に新規の知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞が分裂する際の染色体分配を失敗する染色体不安定性は、がんの進展とともに出現する特徴であり、これに着眼したがん医療への応用が期待されている。多くのがん細胞にみられるAurora Bキナーゼの脆弱化は、染色体不安定性を普遍的かつ端的に説明する分子背景であるが、その制御機構は不明な点が多く残っている。本研究では、そのAurora B活性を維持するHP1が、いかにしてAurora Bを含む染色体パセンジャー複合体を制御するのかについて、アミノ酸レベルから複合体全体の構造を解析し、HP1の染色体パセンジャー複合体への結合量の減少こそが染色体不安定性を説明する要点であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Due to the stochastic nature of the microtubule interactions at kinetochores, releasing incorrect attachments is crucial for chromosomes to achieve bi-orientation on the mitotic spindle. Vital for this cellular function is the activity of mitotic kinase Aurora B at centromeres. Our previous work showed that a deficiency of this robust control of Aurora B widely affects chromosomal stability in cancer cells. In this mechanism, how mechanistically cells convey the activity of Aurora B enriched at centromeres to kinetochore substrates remains enigmatic. To address this question, we have conducted this project to study structural regulation of the Aurora B complex, or the Chromosomal Passenger Complex (CPC), and found that HP1 association with the CPC trigger a conformational transition of the complex that allows Aurora B to access kinetochore substrates.

研究分野：細胞生物学、腫瘍生物学

キーワード：Aurora B M期キナーゼ 染色体不安定性 セントロメア 動原体 HP1 天然変性領域 自己集合

1. 研究開始当初の背景

(1) 染色体不安定性は、がん組織を構成する細胞の不均一性を増大させる要因であり、病期の進行したがんにも共通してみられる性質である。その主たる原因は、M期（細胞分裂期）における染色体分配過程に原因があると広く捉えられているが、その一方で、M期制御分子の遺伝子変異に一般的なものは見つからず、何故がん細胞は染色体分配を失敗するのか、その病理機構は未だよく分かっていない (Tanaka and Hirota, *Biochim Biophys Acta. Review*, 2016)。

(2) 染色体を過不足なく分配するためには、染色体を分ける微小管と正確に結合することが前提で、その機能は、およそ全ての真核生物で、Aurora キナーゼのプロトタイプである Aurora B が担う。細胞内で Aurora B は、INCENP、Survivin、Borealin と共に染色体パセンジャー複合体 (CPC: Chromosomal Passenger Complex) を形成する。CPC はM

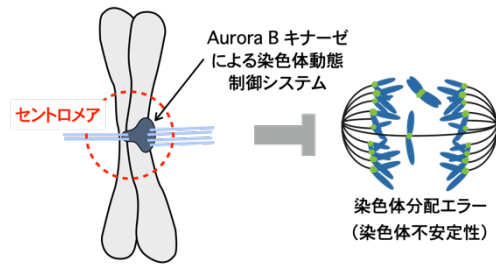


図1 セントロメアのAurora B活性が染色体の安定性を維持する

期染色体のセントロメアに局在し、そこに高い Aurora B 活性を濃縮させることで、姉妹染色体間での結合 (Cohesion) を確実に保つとともに、動原体分子のリン酸化により微小管の結合エラーの解消を進め、染色体分配の失敗を未然に防いでいることが知られている。つまり細胞は、Aurora B キナーゼを中心とする制御システムをセントロメアに備えることにより、安定で過不足のない染色体の分配を正確かつ確実に進めている (図1)。

(3) 研究代表者の広田は、これまで Aurora キナーゼの研究を進め、その機能や制御に関する知見を蓄積してきた (Hirota et al., *Nature* 2005 など)。本研究課題との関連では、M期にクロマチン分子の HP1 が、セントロメアに局在する CPC の INCENP に直接結合して、CPC の構成因子となり、アロステリックな機序で Aurora B を活性化するメカニズムを見出した (図2)。重要なことは、この HP1 の効果は、Aurora B 活性が動原体に及び結合エラーの解消に不可欠であった。

特記すべきことに、さまざまながん細胞株を調べたところ、CPC に結合する HP1 の量がいずれの細胞株でも著しく減少していることを見出した。こうして Aurora B の機能は亢進しているという従来からの通説を覆し、がん細胞では広く一般的に Aurora B の活性は低下していることを報告した (Abe et al 2016 *Dev Cell*)。

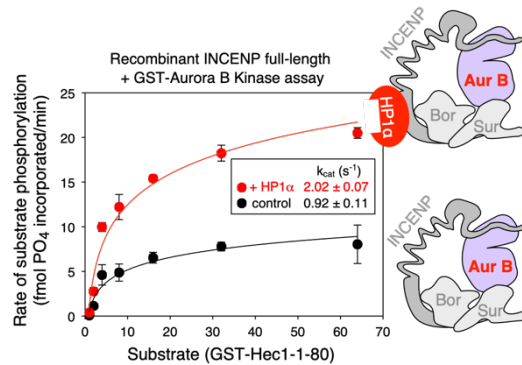


図2 HP1による高いAurora Bキナーゼ活性の維持

(4) セントロメアの機能と構造を維持する CPC の脆弱化は、染色体分配過程に重大な欠陥をもたらす危険を高くする。したがって「Aurora B の制御システムがどのように成り立っているのか」を明らかにした上で、それががん細胞では「どのように破綻するのか・しているのか」を解析し、その病理機構を明らかにすることは、がんの染色体不安定性の理解するための中心的な課題と考えられる。

## 2. 研究の目的

CPC/Aurora B については、これまで多くの研究がなされ、酵素活性制御及び局在制御の分子機構はよく調べられてきた。しかし、CPC はセントロメアに局在しながらも、いかにして約 70 nm 離れた動原体分子のリン酸化をするのか。Aurora B が拡散することにより基質に届くなどと予測されているが、明快な説明ができていない。その解答を求めて本研究では、次の課題を設定した。

- (1) HP1 が動原体の基質をリン酸化するために必要であったという観察を手掛かりに、HP1 が CPC に結合することによる複合体の構造変化を解析し、動原体分子のリン酸化機構を明らかにする。
- (2) Aurora B の活性がいかに高いレベルで維持されるのか、その Aurora B 活性制御の鍵である INCENP と HP1 の相互作用制御を明らかにする。

これらの CPC の構造制御を解明すると共に、細胞のがん化に伴ってこれらの制御機構がどのように変化するかを明らかにして、染色体不安定性の背景にある Aurora B システムの“病巣”を突き止めるための構造基盤の解明を目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) HP1 と CPC の相互作用に関する構造学的解析

HP1 と CPC の相互作用は、HP1 のクロモシャドウ・ドメインと INCENP の PxVxL モチーフの結合が必要であることが知られていた。これに加えて研究代表者らは、Aurora B による HP1 のヒンジ部のリン酸化が分子間結合を強めていることを見出していた。

これらを踏まえて本研究では、INCENP の部分的な断片の組換えタンパク質を精製し、生化学的な結合実験及びゲルろ過実験、等温滴定型カロリメトリー法により結合に関わる部位を同定する。ヒンジ部のリン酸化制御の可能性については、結合実験に Aurora B を加えてリン酸化を導入し検討する。次いで、NMR 解析により結合に関わるアミノ酸残基を明らかにする。さらに相互作用部位の原子レベルの情報を得るために同部の X 線結晶構造解析を実施する。

### (2) CPC の立体構造制御に関する構造学的解析

Aurora B による動原体分子のリン酸化はその重要性にもかかわらず、実際には酵素と基質が空間的に離れていることは看過され、Aurora B が拡散することにより基質に届くなどと予測されている。INCENP は、CPC のプラットフォーム分子であり、N末端に結合する Survivin と Borealin がセントロメアのヒストンと直接結合し、C末端は Aurora B とホロ酵素複合体を形成する。その間は長大な天然変性 (Intrinsic Disordered ; ID) 領域で可変性に富むと予測されている。その特性を考慮すると、INCENP の ID 領域が伸縮することで Aurora B が動原体に届くようになる可能性がある。

これらの可能性を検討するために、INCENP 全長と Aurora B の組換えタンパク質を精製し、その構造変化を高速液中原子間力顕微鏡によって解析する。変化が捉えられた場合には、その変化を担うドメインを同定する。また HP1 の INCENP への結合がどのように影響するのかを検討する。

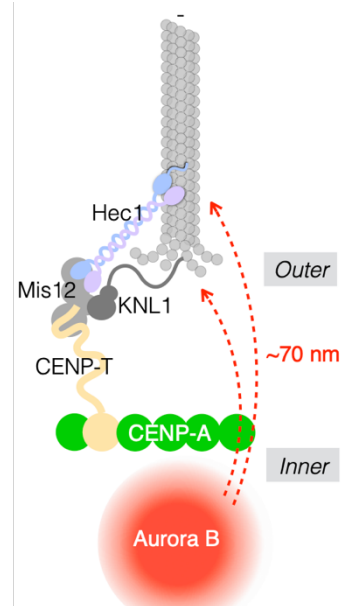


図3 セントロメアに局在するAurora Bが動原体外層の構成分子をリン酸化する

### (3) HP1 と CPC の結合制御とそれによる CPC の立体構造制御の検証と意義について

HP1 と INCENP の結合を担う部位について、それぞれの変異体を作成して細胞内での結合制御を検討する。CPC の構造変化を反映するプローブを構築し、Aurora B の空間的な制御機構を検討する。これと動原体分子のリン酸化状態、及び動原体と微小管との結合状態を同時に解析し、分裂期進行に伴う CPC の構造変換制御を明らかにする。さらに、CPC の伸張を条件的に制御する実験系を構築して、*in vitro* 見出された CPC の構造変換特性の細胞内での意義を明らかにする。

## 4. 研究成果

### (1) HP1 と CPC 構成分子 INCENP との相互作用制御について

① HP1 と CPC の結合の局所的な構造情報を得るために、INCENP の部分的な断片の組換えタンパク質を精製し、生化学的な結合及びゲルろ過実験、等温滴定型カロリメトリー法により結合に関わる部位を同定した。当初予測したようなヒンジ部の直接的な関与は検出できなかったが、INCENP の PxVxL モチーフのみでは HP1 と結合が不十分であり、そのモチーフのさらに 15 アミノ酸程度が必要であることが分かった。

② HP1 と CPC の結合に関わるアミノ酸残基を明らかにするために NMR 解析を、相互作用部位の原子レベルの情報を得るために X 線結晶構造解析を進めた。後者は結晶化の過程で至適条件が見つからなかったが、前者より、INCENP の HP1 との結合を担う 2 つのドメインが特定された。

### (2) INCENP に依存した CPC 全体構造の可変性について

① INCENP の全長と Aurora B の組換えタンパク質を精製し、それらの液体中の動態を高速原子間力顕微鏡で解析したところ、タンパク質の構造予測のとおり、この複合体は特定の構造を取らず、伸長と収縮を繰り返す可変性に富んだタンパク質であることが判明した。

② INCENP の動態は HP1 の存在によって伸長したコンフォマーがより安定して存在することが観察された。このことから、HP1 が CPC に結合することで複合体全体が伸びたかたちになることが推察された。その伸び幅は 90 nm にもおよび、INCENP のアミノ基末端がセントロメアに局在しつつも、Aurora B キナーゼを結合しているカルボキシル基末端は動原体に届き、それが動原体分子のリン酸化反応を促進するという作業仮説が導き出された (図 4)。

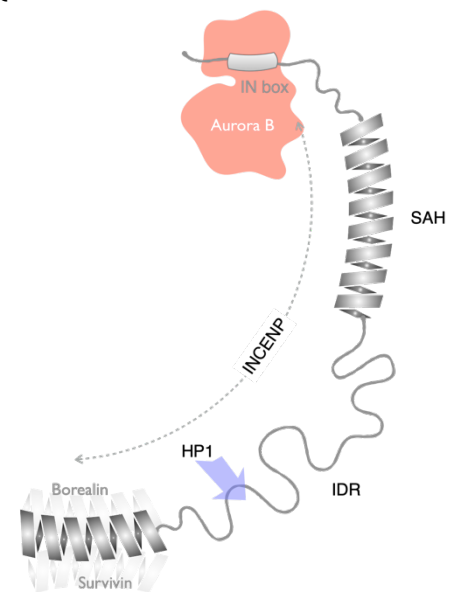


図4 HP1の結合が誘導するCPC (INCENP)の伸長

### (3) CPC の伸長に関わる天然変性領域について

① CPC の立体構造制御に大きな役割をになう INCENP のドメイン解析を明らかにするために、各種の一部分を欠損した INCENP 変異体の組換えタンパク質を精製し、高速原子間力顕微鏡で観察した。その結果、INCENP の分子内で、可変性の程度に差があり、形の変化を受けやすく CPC 全体の立体構造に大きく影響するドメインと形が変化しにくいドメインとが存在し、前者に HP1 の結合部位が存在することを見出した。

② CPC の伸長が実際に細胞内で起こるのかを検討するために、FRET 反応を利用したプローブを作成し、これと動原体分子のリン酸化状態、及び動原体と微小管との結合状態を同時に解析し、分裂期進行に伴う CPC の構造変換制御を検討した。さらに、*in vitro* 見出された CPC の構造変換特性の細胞内での意義を検討するために、CPC の伸張を条件的に制御する実験系を構築した。

(4) 染色体パセンジャー複合体の自己集合特性について

① INCENP は分子中に、形の変化を受けやすいドメインと形が変化しにくいドメインがあることが (3) の解析から見出されたが、この後者は、INCENP 分子の自己集合能に関与するドメインであることがわかり、これを仮に 自己集合 (SA : self-assembly) ドメインと呼び、その性質を詳細に解析した。

② SA ドメインは特定の構造をとらない天然変性領域であり、正・負電荷をもつアミノ酸がクラスター状に交互に配置されているという特徴があり、その電荷に依存した静電的相互作用により、自己集合する性質があること、またその性質は INCENP および CPC 全体のセントロメア局在に関与することが判明した。

(5) 得られた成果の位置づけと今後の展望

HP1 は *in vitro* で液液相分離の性質を有し、クロマチンを局所で凝縮させる活性が、細胞核におけるヘテロクロマチン形成に関与していると報告された (Larson et al., 2017 Nature)。そのなかでは、HP1 分子のオリゴマー化が HP1 の集合を促すというモデルが提示されている。本研究により、HP1 が CPC の自己集合活性を促進しうることが見えつつあり、HP1 のもつ役割が拡大・刷新されることが期待される。

その観点から Trivedi らは、分裂期における CPC のセントロメアへの濃縮は、そのサブユニットの一つである Borealin の液液相分離能に関与することを報告した (Nature Cell Biol., 2019)。しかし、この知見は、従来からのヒストンに直接結合する濃縮機構に基づくものである。一方で、本研究で注目している HP1 による CPC のセントロメアへの濃縮機構は、必ずしもヒストン結合を必要としない。リン酸化基質分子のリクルートも促進するという予備的な観察も得られつつあり、機能性を備えた CPC 形成機構としてより重要である可能性を有している。

<引用文献>

\*Tanaka, K., and Hirota, T. (2016) Chromosomal instability: a common feature and a therapeutic target of cancer. Review. *Biochim Biophys Acta*. 1866: 64-75.

Hirota, T., Lipp, JJ., Toh BH., and \*Peters, JM. (2005) Histone H3 serine 10 phosphorylation by Aurora-B causes HP1 dissociation from heterochromatin. *Nature* 438: 1176-1180.

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

Larson, AG., Elnatan, D., Keenen, MM., Trnka, MJ, Johnston, JB., Burlingame, AL., Agard, DA., Redding, S., Narlikar, GJ. (2017) Liquid droplet formation by HP1 $\alpha$  suggests a role for phase separation in heterochromatin. *Nature* 547: 236-240.

Trivedi, P., Palomba, F., Niedzialkowska, E., Digman, MA., Gratton, E., Stukenberg, PT. (2019) The inner centromere is a biomolecular condensate scaffolded by the chromosomal passenger complex. *Nature Cell Biol*. 21: 1127-1137.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 10件）

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） 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 Fujimura Akiko, Hayashi Yuki, Kato Kazashi, Kogure Yuichiro, Kameyama Mutsuro, Shimamoto Haruka, Daitoku Hiroaki, Fukamizu Akiyoshi, Hirota Toru, Kimura Keiji	4. 巻 48
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 6583 ~ 6596
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 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 Nakayama Izuma, Hirota Toru, Shinozaki Eiji	4. 巻 12
2. 論文標題 BRAF Mutation in Colorectal Cancers: From Prognostic Marker to Targetable Mutation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3236
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12113236.	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 Yoshida Reiko, Hagio Taichi, Kaneyasu Tomoko, Gotoh Osamu, Osako Tomo, Tanaka Norio, Amino Sayuri, Yaguchi Noriko, Nakashima Eri, Kitagawa Dai, Ueno Takayuki, Ohno Shinji, Nakajima Takeshi, Nakamura Seigo, Miki Yoshio, Hirota Toru, Takahashi Shunji, Matsuura Masaaki, Noda Tetsuo, Mori Seiichi	4. 巻 112
2. 論文標題 Pathogenicity assessment of variants for breast cancer susceptibility genes based on BRCAness of tumor sample	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1310 ~ 1319
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14803	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 Shindo Norihisa, Otsuki Makoto, Uchida Kazuhiko S.K., Hirota Toru	4. 巻 34
2. 論文標題 Prolonged mitosis causes separate deregulation and chromosome nondisjunction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108652 ~ 108652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108652	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 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) 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 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 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 ~ 933
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 Makoto, SHINDO Norihisa, KOMIYA Masataka, TANAKA KOZO, ITOH Takehiko, HIROTA Toru	4. 巻 39
2. 論文標題 Quantitative analyses of the metaphase-to-anaphase transition reveal differential kinetic regulation for securin and cyclin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical Research	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 広田 亨
2. 発表標題 がん細胞における染色体不安定性の病理機構
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 趙 民知、サンベトラ・オルテア、佐谷秀行、広田 亨
2. 発表標題 分裂期染色体制御の破綻によるがん幹細胞のプロイディ変化
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 進藤軌久、広田 亨
2. 発表標題 セパレーズ制御異常が誘導するがん細胞の染色体分配異常
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野澤竜介、広田 亨
2. 発表標題 液液相分離を介したAurora Bキナーゼの活性化の時空間的な制御機構
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 A robust mitotic regulation facilitates karyotypic evolution in cancer stem cells
3. 学会等名 The 43rd Annual meeting of the Molecular Biology Society of Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryu-Suke Nozawa, Toru Hirota
2. 発表標題 Chromosomal passenger complex creates a nuclear compartment regulating Aurora B kinase activity through liquid-liquid phase separation
3. 学会等名 The 43rd Annual meeting of the Molecular Biology Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toru Hirota and Katsuhiko Shirahige
2. 発表標題 The homeostatic control of chromosomes. Symposium (Organizer)
3. 学会等名 The 71st Annual meeting of the Japan Society for Cell Biology (JSCB) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 A robust control of mitotic transitions prevents chromosome missegregation.
3. 学会等名 International Symposium Cancer Etiology. Tohoku Forum for Creativity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toru Hirota and Satoshi Tashiro
2. 発表標題 Chromosome dynamics in cancers. Symposium (Organizer)
3. 学会等名 The 78th Annual meeting of the Japanese Cancer Association (JCA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jo Minji, Oltea Sampetean, Hideyuki Saya, Toru Hirota
2. 発表標題 Possible contribution of chromosomal instability in cancer progression.
3. 学会等名 The 78th Annual meeting of the Japanese Cancer Association (JCA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toru Hirota
2. 発表標題 Spatial control of Aurora B activity at centromeres in mitosis.
3. 学会等名 The 42nd Annual meeting of the Molecular Biology Society of Japan (MBSJ) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

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 the 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

〔図書〕 計1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	

〔出願〕 計1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、特願2019-168849号	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1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、特許第6591036号	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

がん研 広田亨研究室 <a href="https://www.jfcr.or.jp/tci/exppathol/index.html">https://www.jfcr.or.jp/tci/exppathol/index.html</a> がん研究所 実験病理部 <a href="https://www.jfcr.or.jp/laboratory/department/experiment/index.html">https://www.jfcr.or.jp/laboratory/department/experiment/index.html</a>
---

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 The 37th Chromosome Workshop	開催年 2019年～2019年
--	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Colorado State University			
英国	Newcastle University			