

Title	XPG stabilizes TFIIH allowing transactivation of nuclear receptors : Implications for Cockayne syndrome in XP-G/CS patients
Author(s)	伊藤, 伸介
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/47207
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	伊藤伸介
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 21332 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	XPG stabilizes TFIIH allowing transactivation of nuclear receptors : Implications for Cockayne syndrome in XP-G/CS patients (XPG は TFIIH 複合体形成の促進、核内受容体を介する転写活性化に関与し、その欠損は XP-G/CS 患者の CS 症状と関連する)
論文審査委員	(主査) 教授 田中亀代次 (副査) 教授 花岡 文雄 教授 米田 悦啓 教授 近藤 寿人 教授 濱田 博司

論文内容の要旨

XPG is a structure-specific endonuclease that cleaves the DNA strand at the 3' side of damaged sites during nucleotide excision repair (NER). Mutations in the human *XPG* gene give rise to an inherited photosensitive disorder, xeroderma pigmentosum associated with Cockayne syndrome (XP-G/CS). The clinical features found in some XP-G/CS patients, such as progressive postnatal growth failure, neurological dysfunction, and premature aging, are difficult to explain on the basis of defects in NER. Several lines of evidence have suggested that XPG is involved in functions other than NER via protein interaction. I found that XPG and general transcription factor IIIH (TFIIH) form a stable complex, which is active in either transcription or NER. Mutations in *XPG* found in XP-G/CS patients that prevent the association with TFIIH, also resulted in the dissociation of CAK and XPD from the core TFIIH. As a consequence, the phosphorylation and transactivation of nuclear receptors were disturbed in XP-G/CS cells as well as *xpg*^{-/-} mouse embryonic fibroblasts, and could be restored by expression of wild-type XPG. These results provide a novel insight into the role of XPG in the stabilization of TFIIH and the regulation of gene expression, and provide an explanation of some of the clinical features of XP-G/CS.

論文審査の結果の要旨

XPG はヌクレオチド除去修復機構に必須の構造特異的エンドヌクレアーゼである。*XPG* 遺伝子に変異をもつと、精神身体発育不全や早老症など重篤な症状を示すコケイン症候群を発症する。この修復タンパク質 XPG の変異によってなぜこのような遺伝病に至るのか不明な点が多く残っていた。申請者は 1) XPG と基本転写因子 TFIIH が安定な複合体を形成していること、2) XP-G 患者細胞において、TFIIH 構造に不安定性が生じていること、3) その結果

として核内受容体を介した転写の活性化機構に異常をもつことを示唆する結果を示している。申請者はこれらの結果より、XPG の転写機構への関与を記述し、コケイン症候群の臨床症状の一部はこの転写機構の異常と関連していると考察を加えている。この論文には XP-G 群のコケイン症候群の病態を理解する上で重要な発見を含んでおり、更にはコケイン症候群そのものが転写異常症候群であることを示唆する研究であり、学位の授与に値すると考える。