



Title	Xeroderma pigmentosum group F protein binds to Eg5 and functions in mitosis : Implications for XP-F
Author(s)	陳, 麗晶
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/54698
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【1】

氏 名	タ ン リ ジ ン TAN LI JING
博士の専攻分野の名称	博 士（生命機能学）
学 位 記 番 号	第 2 4 6 7 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 3 月 25 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	Xeroderma pigmentosum group F protein binds to Eg5 and functions in mitosis: Implications for XP-F (色素性乾皮症F群蛋白質はキネシンEg5と結合し、細胞分裂に寄与する: XP-F 群患者の病態との関連性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田中亀代次 (副査) 教 授 米田 悦啓 教 授 野島 博 教 授 平岡 泰

論文審査の結果の要旨

色素性乾皮症F群(XPF)タンパク質はERCC1とヘテロ二量体を形成し、ヌクレオチド除去修復、DNA鎖間架橋修復に必須のエンドヌクレアーゼ活性を持つことが知られていたが、TLJさんはXPFの新規機能の解析を目的として、XPFと結合するタンパク質をヒト細胞より精製し、それを質量分析により解析した。その結果、セントロソームや紡錘体形成に関与し細胞分裂に必須であるキネシンEg5とXPFが結合することを見つけた。XPFとEg5が結合することを生化学的に証明すると共に、免疫蛍光染色法で、XPFがEg5と分裂期において部分的に共局在することを見つけた。さらに、XPFをノックダウンした細胞では、細胞分裂や細胞核形態の異常が高頻度に見つかることを明らかにし、XPFが細胞分裂に何らかの役割を果たしていることを確認した。また、XPF遺伝子の突然変異によって色素性乾皮症を発症するXP-F患者、及び、色素性乾皮症症状に加えコケイン症候群(CS)様の早期老化徴候を示すいわゆるXFE患者において、細胞分裂や細胞核形態の異常が正常細胞よりも高頻度で認められることを明らかにし、XP-F、XFE患者の病態の一因として細胞分裂の異常が関与することを示唆した。Eg5とXPFの結合と、XPFノックダウン細胞やXP-F患者、XFE患者で認められた細胞分裂の異常との関連が明らかではないものの、XPFタンパク質の新しい機能を発見した興味深い仕事であり、以上のTLJさんの成果は、生命機能研究科の学位に値すると考えられる。

論文内容の要旨

The XPF-ERCC1 complex is a structure-specific endonuclease involved in nucleotide excision repair (NER) and interstrand crosslink (ICL) repair. Patients with XPF mutations may suffer from two forms of xeroderma pigmentosum (XP): XP-F patients have a mild form of XP, while XFE patients display symptoms of accelerated aging. *Xpf* knockout mice display accelerated aging and die before weaning. These results suggest that the XPF-ERCC1 complex has additional functions besides NER and ICL repair and is essential for development and growth. In the present study we show that XPF interacts with kinesin Eg5 through the N-terminal region of XPF. Immunofluorescence staining revealed a dynamic colocalization between XPF and Eg5 during mitosis. XPF knockdown in cells led to an increase in the frequency of aberrant nuclear morphology and mitosis. In addition, the frequency of abnormal nuclei and of mitosis was increased in XPF and XFE cells. These results suggest that XPF plays a role in mitosis through its interaction with Eg5 and offer new insights into the pathogenesis of XPF and XFE.