



Title	The interaction of CENP-C-Mis12 complex is crucial for chromosome segregation fidelity and genome stability
Author(s)	孔, 維霞
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/98698
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名 (孔維霞)	
論文題名	The interaction of CENP-C-Mis12 complex is crucial for chromosome segregation fidelity and genome stability (CENP-CとMis12複合体の相互作用は染色体分配の正確性とゲノム安定性に重要である)
<p>論文内容の要旨</p> <p>The precise segregation of chromosomes during mitosis is vital for preserving genetic stability, a process tightly regulated by the kinetochore formed on centromeric region. CENP-C is an essential kinetochore component; its N-terminal region contains a conserved domain that directly associates with the Mis12 complex (Mis12C) to bridge the outer kinetochore and microtubules. This interaction appears to be crucial for cell viability. However, my lab previous demonstrated that the deletion of the Mis12C-binding domain of CENP-C was found to be dispensable in chicken DT40 cells. As this region is conserved in other species, this raises the questions: is this domain essential for cell growth in mammalian cells? or does the CENP-C-Mis12C interaction have an unclarified functional role in mammalian cells?</p> <p>To address these questions, I generated mice (with a collaborator), mouse embryonic fibroblasts (MEFs) and human RPE-1 cells lacking the Mis12C-binding domain. I found that while the region is dispensable for growth in mouse and human cells, the CENP-C-Mis12C interaction is essential for precise chromosome segregation, mediated by the Aurora B kinase in human RPE-1 cells. The absence of the Mis12C-binding region in CENP-C resulted in reduced centromeric localization of Aurora B through the Bub1-H2AT120ph pathway, leading to weaker error correction and diminished chromosome oscillation in human RPE-1 cells. Additionally, I found that forced binding of Mis12C to CENP-C enhanced Aurora B localization and error correction activity in human HeLa cells with low Aurora B activity. Given that Aurora B facilitates the binding of CENP-C to Mis12C, I propose a positive feedback loop of Aurora B regulation mediated by the CENP-C-Mis12C interaction. Further cooperative work indicates that mice lacking the Mis12C-binding domain are prone to cancer. My findings link the CENP-C-Mis12C interaction to the regulation of Aurora B activity, which is crucial for ensuring chromosome segregation fidelity and maintaining cellular fitness.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 (孔維霞)		
	(職)	氏名
論文審査担当者	主査 教授	深川 竜郎
	副査 教授	立花 誠
	副査 教授	小布施 力史
	副査 准教授	岡本 浩二

論文審査の結果の要旨

染色体の分配には、動原体と紡錘体微小管との適切な結合が必要であり、そのためには、機能的な動原体が染色体上に形成される必要がある。動原体を構成する主要タンパク質であるCENP-Cは、複数の動原体タンパク質と結合することが知られている。一方で、研究室のニワトリDT40細胞を用いた研究では、CENP-CのN末端側のMis12複合体との結合ドメインを欠損させたCENP-Cのみが発現するDT40細胞でも染色体分配が正常におこることが示されていた。しかし、CENP-CとMis12複合体との結合は多くの生物で起こるので、その意義については不明であった。

孔さんは、ヒトRPE-1細胞を用いて、CENP-CのMis12複合体との結合ドメインを欠損させたCENP-Cのみが発現する細胞を作成した。その結果、その細胞での細胞分裂の遅延を発見した。その細胞分裂遅延の原因を解析した結果、AuroraBカイネースの集積が減少し、紡錘体微小管と動原体との間違った結合を修正する能力が失われていることを見出した。また、元々AuroraBのカイネース活性が低いHeLa細胞で、CENP-CのMis12複合体の結合を強化させるとAuroraBのカイネース活性が上昇することも示した。CENP-CとMis12複合体の結合の制御にもAuroraBが関わっているので、CENP-CとMis12複合体の結合はAuroraBのカイネース活性の意地を介して、適切な染色体分配を遂行させることに関わっていると結論した。さらに、CENP-CのN末端側のMis12複合体との結合ドメインを欠損させたマウスでは、がんの発症がおこりやすいことも証明した。これらの結果は、CENP-CとMis12複合体の結合の意義を示したものであり、博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、論文は、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添える。