



Title	The Role of Importin- $\beta$ s in the Maintenance and Lineage Commitment of Mouse Embryonic Stem Cells
Author(s)	Sangel, Percival
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/34591">https://doi.org/10.18910/34591</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## Synopsis of Thesis

[Title] The Role of Importin- $\beta$ s in the Maintenance and Lineage Commitment of Mouse Embryonic Stem Cells

(マウス胚性幹細胞の維持、および系譜特異的な細胞分化におけるインポーチン- $\beta$ の役割)

Name of Applicant Percival Peralta Sangel

The Importin- $\beta$  family is composed of proteins that recognize nuclear localization signals (NLS) and nuclear export signals (NES). These proteins play important roles in various nucleocytoplasmic transport processes in cells. Here, I examined the expression patterns of 21 identified Importin- $\beta$  genes in mouse embryonic stem cells (mESCs), mouse embryonic fibroblast (MEF) and mESCs differentiated into neural ectoderm (NE) or mesoendoderm (ME), and I observed a striking difference in the Importin- $\beta$  mRNA expression levels among them. I also found that knockdown of select Importin- $\beta$  genes led to suppression of Nanog, and altered the balance of Oct4/Sox2 expression ratio, which is important for NE/ME lineage choice. Furthermore, I demonstrated that knockdown of *XPO4*, *RanBP17*, *RanBP16*, or *IPO7* differentially affected the lineage selection of differentiating mESCs. More specifically, knockdown of *XPO4* selectively stimulated the mESC differentiation towards definitive endoderm, while concomitantly inhibiting NE differentiation. *RanBP17* knockdown also promoted endodermal differentiation with no effect on NE differentiation. *RanBP16* knockdown caused differentiation into ME, while *IPO7* knockdown inhibited NE differentiation, without obvious effects on the other lineages. In addition, I also found that *RanBP17* or *IPO7* has limited potential in cellular reprogramming of MEFs to mouse induced pluripotent stem cells (miPS cells). Collectively, my results suggest that Importin- $\beta$ s play important roles in cell fate determination processes of mESCs, such as in the maintenance of pluripotency or selection of lineage during differentiation.

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Sangel Percival Peralta)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	米田 悦啓
	副 査	教 授	平岡 泰
	副 査	教 授	吉森 保
	副 査	教 授	目加田 英輔
論文審査の結果の要旨			
<p>ヒトやマウスには約20種類の核輸送因子importin-<math>\beta</math>ファミリーが存在し、それぞれが輸送基質に選択性を持ち、かつ、組織特異的な発現パターンを示すことが知られている。しかしながら、何故このように多くのimportin-<math>\beta</math>ファミリーが存在するのか、その生理的意義はこれまで解明されていない。</p> <p>本研究ではマウスES細胞のin vitro分化系を用いてimportin-<math>\beta</math>ファミリーの包括的な発現パターン解析を行った結果、未分化状態のES細胞で高発現を示す複数のimportin-<math>\beta</math>ファミリーを見出した。さらに、これらのノックダウンを行った結果、ES細胞の未分化維持や細胞系譜の選択に重要なOct4とSOX2の発現比やES細胞の神経外胚葉や内胚葉系中胚葉への分化に異なる影響を及ぼすことが分かった。これらのことから本研究によりimportin-<math>\beta</math>ファミリーのES細胞未分化維持や細胞系譜の選択における重要性がはじめて明らかとなり、この分野の研究の進展に貢献したと評価できる。したがって学位の授与に値すると考える。</p>			