

Title	Identification of a novel nuclear localization signal in Sam68
Author(s)	石館, 宇夫
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40755">https://hdl.handle.net/11094/40755</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	石 館 宇 夫
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 3 3 1 2 号
学位授与年月日	平成 9 年 5 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科 生理系専攻
学位論文名	Identification of a novel nuclear localization signal in Sam68 (Sam68 における新規核移行シグナルの同定)
論文審査委員	(主査) 教授 秋山 徹 (副査) 教授 木下タロウ 教授 野島 博

## 論 文 内 容 の 要 旨

(目的) 核内 RNA 結合蛋白質 Sam68 は、M期特異的に蛋白質チロシンリン酸化酵素 Src に結合し、リン酸化を受けることから、M期における Src を介したシグナル伝達に関与している可能性が考えられる。また Sam68 蛋白質の C 末端領域はチロシンに富み、Src によるリン酸化部位を含んでいることから、この領域が何らかの機能制御領域である可能性が考えられた。そこで今回我々は Sam68 の C 末端が欠損したミュータントを作成しその性質を解析した。

(方法と成績) Sam68 の C 末端 72 アミノ酸を欠いたミュータントをマウス繊維芽細胞 NIH3T3 に発現させ細胞染色を行ったところ、このミュータントは正常な細胞内局在をとれず細胞質に蓄積されることがわかった。さらにこの 72 アミノ酸を通常は細胞質に局在する GFP 蛋白質に融合させると、融合蛋白質が核内に完全に移行することが明らかとなった。これらの結果から Sam68 の C 末端には核移行シグナルが存在する可能性が示唆されたが、この領域内にはこれまでに知られている SV40LargeT 抗原や nucleoplamin または hnRNP-A1 などの核移行シグナルに類似した配列は見られず、新規の核移行シグナルであると考えられた。そこでさらに核移行に必要な領域を限定するために、さまざまな欠損ミュータントを作成し検討した結果、Sam68 の C 末端 24 アミノ酸が核移行に必要十分であることが明らかになった。またアミノ酸データベースを検索した結果、この 24 アミノ酸内に存在する PPXXR という短いモチーフが hnRNP-C, hnRNP-U, hnRNP-K また hnRNP-M4 などいくつかの RNA 結合蛋白質に保存して見られることがわかった。さらにこの保存されたアルギニンをアラニンに変異させると核移行活性が失われたことから、この保存されたアルギニンが核移行機構との相互作用に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

(総括) 以上の結果から Sam68 の C 末端に新規の核移行シグナルが存在することが示された。Sam68 の核移行シグナルが同定されたことにより Sam68 の細胞内局在の制御機構が明らかになり、M期における Src を介したシグナル伝達において Sam68 の果たす役割が解明されることが期待される。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は細胞癌化に重要なチロシンキナーゼである Src にM期特異的に結合し、リン酸化される核内 RNA 結合蛋白質 Sam68 のC末端領域に、まったく新しい核移行シグナルを同定したものである。

Sam68 のC末端24アミノ酸が核移行に必要十分であることは、各種の欠失ミュータントの解析、また保存されたアルギニンのアラニンへの突然変異体の解析によって証明されている。さらにデータベースの検索によっていくつかの核内 RNA 結合蛋白質にこの配列が保存されていることが明らかにされ、この配列の重要性が示唆されている。

Sam68 のC末端に新規の核移行シグナルを同定したことは、RNA 結合以外に生理的な情報の乏しい Sam68 の機能の解析に一つの手がかりを与え、Src のM期におけるシグナル伝達機構の解明や、これまで知られていなかった新しい蛋白質の核内移行機構の発見に発展していく可能性があり、学位授与に値するものと考えられる。