



Title	β カテニンは、転写因子 lef-1 を核内輸送できる
Author(s)	浅利, 宗弘
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47204
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	あさ 浅 利 宗 ひろ 弘
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 3 3 1 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	β カテニン は、転写因子 lef-1 を核内輸送できる
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 米田 悦啓 (副査) 教 授 近藤 寿人 教 授 田中亀代次

論 文 内 容 の 要 旨

細胞の機能は、適切なタンパク質が適切な時、場所で機能する事で制御される。細胞核は、真核細胞において最も重要で基本的な細胞内器官であり、このため、核－細胞質間の物質輸送は、厳密に制御されている。

神経分化などに深く関わる事が知られる Wnt シグナル伝達経路は、細胞接着因子 β カテニンが核内へと移行し、転写因子 **lef/tcf** とともに遺伝子発現を調節する事で活性化される。本研究では、転写因子 **lef-1** の核内移行を解析し、 β カテニンに依存した輸送経路をもつ可能性を示した。

lef-1 は、分子内に典型的な塩基性アミノ酸 “KKKKRKREK” からなる核移行シグナル (NLS) をもち、importin α/β 系によって核内へと輸送される。セミンタクト細胞を用いた実験により、**lef-1** は、importin α サブファミリー (RCH1, QIP1, NPI1) 何れによっても核内へと輸送される事、微量注入実験により NLS 配列のうち、4-6 番目のアミノ酸が重要な働きをもつ事が明らかとなった。一方、NLS を欠損した **lef-1** を培養細胞に発現させたところ、単独では細胞質に局在するが、 β カテニンの過剰発現に伴って核内に局在した。また、セミンタクト細胞での実験においても、**lef-1** が β カテニンとの結合に依存して核内へ移行する事が示され、 β カテニンが **lef-1** を核内へと輸送する輸送担体になりうる事が示唆された。

これまで、核－細胞質間輸送担体は importin β ファミリータンパク質以外報告されていない。本研究により、 β カテニンが核－細胞質間タンパク質輸送において輸送担体になりうる可能性が示唆された事で、importin による輸送経路と β カテニンによる輸送経路が、各々どのように制御され選択されているのかといった、より複雑な核－細胞質間輸送機構の全容の解明につながるものと考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

細胞接着因子カドヘリンの裏打ちタンパク質として知られる β カテニンは、その自身単独で核内に移行する能力をもつ分子である事が証明されていた。そこで、 β カテニンがこれまでによく研究されている importin β とは全く異なる輸送因子として機能しているのではないかという可能性を追求して本研究を行った。 β カテニンは、Wnt シグナル活性化に伴い核内へと移行し、転写因子 **lef-1** とともに遺伝子発現を制御する事が知られている。そこで、 β カテ

ニンが lef-1 を核内輸送しているのではないかと考え、研究を行った。その結果、 β カテニン過剰発現下では、lef-1 が典型的な NLS 配列非依存的に核内に局在する事を見出し、セミインタクト細胞を用いた *in vitro* 核輸送再構築系による詳細な解析の結果、 β カテニンが lef-1 を核内へと輸送する輸送担体としての能力を持つ事を示した。

以上の結果は、lef-1 の核内移行経路に、少なくとも2つの経路が存在する事を示すとともに、importin β ファミリー以外の分子が輸送担体としての機能を持つ事が示した初めての報告であり、学位の授与に値すると思う。