



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Selective allosteric ligand activation of the retinoid X receptor heterodimers of NGFI-B and Nurrl                                                                                                                                                                   |
| Author(s)    | 森田, 健太郎                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Citation     | 大阪大学, 2007, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/47218">https://hdl.handle.net/11094/47218</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"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>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           | もり た けん た ろう<br>森 田 健 太 郎                                                                                                                                 |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (理 学)                                                                                                                                                 |
| 学 位 記 番 号     | 第 2 1 3 3 9 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<br>生命機能研究科生命機能専攻                                                                                                                         |
| 学 位 論 文 名     | Selective allosteric ligand activation of the retinoid X receptor heterodimers of NGFI-B and Nurr1<br>(NGFI-B/RXR および Nurr1/RXR ヘテロ二量体選択的アロステリックリガンドの活性化) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 山本 亘彦<br>(副査)<br>教 授 下村伊一郎 教 授 八木 健 教 授 野島 博                                                                                                  |

### 論 文 内 容 の 要 旨

NGFI-B, an orphan member of the NR4A subfamily of the nuclear receptors, recognizes specific sequences in the promoters of neuronal target genes as a monomer. Although NGFI-B also forms a heterodimer with the retinoid X receptor (RXR), a receptor for 9-cis retinoic acid (9CRA), endogenous targets of the heterodimer have not been identified. We investigated the role of RXR ligand binding in NGFI-B/RXR activation and found that dibenzodiazepine-derived ligands, such as the weak RXR agonist HX600, selectively activate NGFI-B/RXR heterodimers. HX600 also activated the heterodimer formed by RXR and Nurr1, another NR4A subfamily receptor. In an assembly assay that detects ligand-dependent reconstruction of the ligand-binding domain, HX600 and not 9CRA induced an allosteric ligand effect on NGFI-B through RXR  $\alpha$  binding. The data indicate that the RXR heterodimers of NGFI-B and Nurr1 are selectively activated by the RXR ligand HX600, and that compounds such as HX600 will be valuable tools in investigating NGFI-B and Nurr1 function.

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

核内レセプター (NR) である 9-cis レチノイン酸受容体 (RXR) は、生体内で様々な事象と密接に関連しているが、その生理的機能は不明な点が多い。森田健太郎は、RXR が様々な NR と二量体を形成することで modulator として機能することに着目し、RXR リガンドの探索を行うことで、RXR が他の NR に及ぼす作用機序について解明しようとした。その結果、合成 RXR リガンドである HX600 が、NGFI-B family/RXR 二量体に対して特異的に作用し、RXR に生じる立体構造変化の効果により NGFI-B family の活性が増強されることを見出した。

本研究では、株細胞に、対象となる NR の遺伝子を導入し、GAL4-UAS システムを用いて、リガンドに対する応答性をルシフェラーゼ活性にて検出する手法が駆使された。この精密に制御された実験系により上記の成果がもたらされ、論文も既に出版されるに至っている。

よって、学位の授与に値するものと考えられる。