



| | |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title | Selective allosteric ligand activation of the retinoid X receptor heterodimers of NGFI-B and Nurr1 |
| Author(s) | 森田, 健太郎 |
| Citation | 大阪大学, 2007, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/47218 |
| 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、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 | 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 21339 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 | Selective allosteric ligand activation of the retinoid X receptor heterodimers of NGFI-B and Nurr1 (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) 教授 山本 亘彦 (副査) 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 α 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。