

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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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	もり た けん た ろう 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 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。