



Title	Synergistic Nuclear Import of NeuroD1 and its partner transcription factor E47 via heterodimerization.
Author(s)	Rashid, Mehmood
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49306
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	ラシッド メームード Rashid Mehmood
博士の専攻分野の名称	博 士 (生命機能学)
学 位 記 番 号	第 2 2 1 7 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 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	Synergistic Nuclear Import of NeuroD1 and its partner transcription factor E47 via heterodimerization (NeuroD1 と E47 のヘテロダイマー形成を介した相乗的核輸送)
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

The transition from undifferentiated pluripotent cells to terminally differentiated neurons is coordinated by a repertoire of transcription factors. NeuroD1 is a type II basic helix loop helix (bHLH) transcription factor that plays a critical role in neuronal differentiation and maintenance in the central nervous system. Its dimerization with E47, a type I bHLH transcription factor, leads to transcriptional regulation of the target genes. Mounting evidence suggests that the regulation of transcription factors localization contributes to regulating their activity during development as defects in their localization underlie a variety of developmental disorders. In this study, I attempted to know the nuclear import manner of NeuroD1 and E47. I found that the nuclear import of the NeuroD1/E47 heterodimer was energy-dependent and involved Ran mediated pathway. I demonstrate that the process of this dimerization takes place inside the cytoplasm before their nuclear import. Moreover, this dimerization promotes the nuclear import process as the nuclear accumulation of NeuroD1 was enhanced in the presence of E47 in an in vitro nuclear import assay, and NLS-deficient NeuroD1 was successfully imported into the nucleus upon E47 overexpression. NeuroD1 also had a similar but slight effect on the nuclear accumulation of NLS-deficient E47. These findings suggest a novel role for this dimerization by regulating the localization, and thus, the activities of transcription factors.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

未分化細胞が種々の細胞へと分化する際には、様々な転写因子が機能する。NeuroD1 はタイプ II ヘリックスループヘリックス (HLH) 型転写因子であり、神経分化に重要な役割を果たす。この NeuroD1 の転写調節機能には、タイプ IbHLH 型転写因子である E47 との二量体形成が必要不可欠である。本論文では、NeuroD1 と E47 の輸送様式に焦点を当て、NeuroD1 および E47 がエネルギー依存的に、かつ低分子量 GTPase Ran の働きによって細胞質から核

へと輸送されることを見出した。さらに、NeuroD1/E47 の二量体形成は核輸送に先立って細胞質中で起こり、NeuroD1 の核輸送を促進することを明らかにした。転写調節機能に必要な NeuroD1/E47 の二量体形成が核輸送制御にも関わっているという発見は、HLH 型転写因子の新たな調節機構の解明につながり、また、核輸送が如何にして細胞分化に関与しているかを理解するための重要な知見であるといえる。よって本論文は学位の授与に値する。