



Title	核蛋白質の核内輸送における importin α の機能解析
Author(s)	小川, 泰
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49321
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	小川 泰 ^{ゆたか}
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 23085 号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 24 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	核蛋白質の核内輸送における importin α の機能解析
論文審査委員	(主査) 教授 米田 悦啓 (副査) 教授 近藤 寿人 教授 平岡 泰

論文内容の要旨

真核細胞の最大の特徴は、ゲノムを核内に閉じ込め、細胞質から隔離していることにある。全ての蛋白質は、細胞質で合成されるが、細胞周期やストレスなどの生命現象に応じて必要な分子が核内へと輸送される。この選択的な核-細胞質間の物質輸送は、細胞の恒常性維持に非常に重要である。これまでに、核内輸送に必要な様々な因子が同定され、その分子機構が明らかになりつつある。その内、最もよく研究がされているのが、輸送因子 importin α / importin β による塩基性アミノ酸核局在化シグナル(Nuclear Localization Signal : NLS) を持つ核蛋白質の核内輸送である。importin α は、細胞質で NLS 基質に結合し、さらに importin β と 3 者複合体を形成し、核蛋白質を核内へと輸送する。核内に移行した 3 者複合体は解離し、importin α と importin β はそれぞれ独自の経路により、細胞質へと運ばれリサイクルされる。

このような核-細胞質間の輸送は、全て核膜に存在する核膜孔複合体を介して行われる。核膜孔複合体は、約 30 種類のヌクレオポリンによって構成された超分子構造体である。輸送複合体は、多くのヌクレオポリンが持つ FG(フェニルアラニン グリシン)リピートと呼ばれる領域と importin β が相互作用しながら通過すると考えられているため、従来 importin α は NLS 基質と importin β を繋ぐための単なるアダプター分子と考えられていた。本研究では、importin α とヌクレオポリンの相互作用に着目し、その新たな機能を見出し、それらがどのように核内輸送を制御しているのかを明らかにした。

蛋白質の核内輸送制御を理解する上で、重要な点として、①輸送因子がどのように効率よく核-細胞質間でリサイクルされるのかということと、②どのように輸送複合体が効率的に核膜孔を通過する

のかの2点が挙げられる。本研究では、この2点について importin α とヌクレオポリンの相互作用がどのように関わっているのかを解析した。

まず、①について、核内で importin α のリサイクルを促進すると考えられているヌクレオポリン、Npap60 (Nup50)の機能を調べた。ヒト Npap60 は、2種類のスプライシングバリエント Npap60L と Npap60Sがある。これまで Npap60L は、*In vitro*での実験で importin α のリサイクルを促進すると考えられてきた。一方、Npap60Sの機能は全く分かっていない。本研究では、まずそれぞれのバリエントの機能を、*In vitro*結合実験により明らかにし、更に生細胞における機能の違いを明らかにした。その結果、Npap60LはNLS基質を importin α から解離することにより importin α の細胞質へのリサイクルを促進する作用が、一方 Npap60Sは逆にNLS基質と importin α の結合を安定化し、importin α のリサイクルを抑制する作用があることが分かった。

また②について、核内輸送に重要な働きをすると考えられているヌクレオポリンの1つである Nup153について調べた。その結果、これまで、NLS基質と、実質的な輸送担体である importin β を繋ぐアダプター分子と考えられてきた importin α と Nup153の相互作用が、importin α /importin β 依存的輸送に必要であることが明らかになった。また、この Nup153 と importin α の相互作用は、importin β に直接結合して輸送される基質の輸送には影響を与えないことから、importin α / β 依存的輸送と importin β 依存的輸送は核膜孔通過のメカニズムに違いがあることを、初めて明らかにした。

以上、輸送因子 importin α の核-細胞質間リサイクルと輸送複合体の核膜孔通過の2点における importin α とヌクレオポリンの相互作用に焦点を当てることにより、その核内輸送への関わり、及びその詳細な分子機構を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

多くの核蛋白質は、importin α によって認識され、更に importin β と結合し3者複合体を形成し、核膜に多く存在する核膜孔複合体を通過し、核内へと輸送される。これまで、importin β が実質的な輸送因子と考えられており、核蛋白質と importin β を繋ぐ単なるアダプター分子であると考えられてきた。申請者の研究は、importin α と核膜孔複合体の構成蛋白質との相互作用に着目し、その生理的役割を解析したものであり、特に、(1)核膜孔通過時における importin α と Nup153との相互作用、(2) importin α の核から細胞質へのリサイクル時における Npap60との相互作用の2点に焦点を当てたものである。(1)については、効率的な核蛋白質の核内輸送には importin α と Nup153の相互作用が必要であることを初めて示し、(2)については、Npap60の選択的スプライシングバリエント Npap60L と Npap60S が、それぞれ importin α のリサイクルを促進または、抑制するということを生細胞で初めて示した。

本研究は、核-細胞質間輸送機構の解明に大きく貢献し、また importin α の新たな機能を見出したもので、高く評価される。よって学位の授与に値すると思う。