

Title	Cell-Type-/ Cell-Environment-Dependent Nuclear Localization of Functional Molecules that Affects Gene Regulation
Author(s)	田中, 秀
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/52227">https://hdl.handle.net/11094/52227</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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;大阪大学の博士論文について&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 論文内容の要旨

〔 題 名 〕

Cell-Type-/ Cell-Environment-Dependent Nuclear Localization of  
Functional Molecules that Affects Gene Regulation

(細胞種や細胞環境依存的な機能分子の核局在による遺伝子発現制御)

学位申請者 田中 秀

**Chapter 1: Cell Density-Dependent Nuclear Accumulation of ELK3 Is Involved in  
Suppression of *PAI-1* Expression**

Cell-cell contact regulates growth arrest of NIH/3T3 cells at high cell density. However, only a few reports described the dynamic behavior of transcription factors involved in this process. Recently, it was studied that ELK3, a member of Ets transcription factor family, repressed the expression level of plasminogen activator inhibitor type 1 (*PAI-1*), a member of the serine protease inhibitor superfamily, at high cell density. In this study, I demonstrated that while ELK3 was distributed evenly throughout the cell at low cell density, it accumulated in the nucleus at high cell density via the binding of DNA. Furthermore, I found that ETS1, a *PAI-1* activator, occupied the ELK3-binding site within the *PAI-1* promoter at low cell density, while it was released at high cell density. These results suggest that at high cell density, the switching of binding of transcription factors from ETS1 to ELK3 occurs at a specific binding site of the *PAI-1* promoter, leading to the cell-density dependent suppression of *PAI-1* expression.

**Chapter 2: Nuclear Translocation of Transaldolase 1 Activates *Phosphodiesterase 7b*  
Expression**

Metabolic enzymes play essential roles in various metabolic pathways of organisms, and the biochemical properties of such enzymes have been extensively studied for decades. It is well known that transaldolase 1 (TALD01) is involved in the pentose phosphate pathway and functions as a rate-limiting enzyme. Recently, it was reported that TALD01 is mainly localized in the nucleus; however, the mechanism and functional significance of TALD01's nuclear localization remain to be determined. In this study, I identified a nuclear localization signal (NLS) at amino terminus of TALD01, and found that TALD01 is actively transported into the nucleus in an importin  $\alpha/\beta$ -dependent manner. When the effects of a TALD01 knockdown on the global gene expression pattern were examined using DNA microarray analysis, I found that the expression level of phosphodiesterase 7b (*PDE7b*), a member of the phosphodiesterase family, decreased significantly both in TALD01 knockdown and knockout cells. This *PDE7b* downregulation was reversed by the ectopic expression of TALD01. Collectively, these results suggest that in the nucleus, TALD01 affects transcription patterns and the metabolic networks

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 田 中 秀 )			
論文審査担当者	(職) 氏 名		
	主 査	教授	米田 悦啓
	副 査	教授	平岡 泰
	副 査	教授	目加田 英輔

論文審査の結果の要旨

申請者は、まず、低密度培養時に転写因子ELK3は、輸送因子により核—細胞質間をシャトリングしているが、高密度培養時には標的遺伝子PAI-1のプロモータ部位に結合し、核内に集積することで、その発現を抑制していることを示した。

次に、代謝酵素トランスアルドラーゼ（TALD01）が、NIH/3T3細胞、HeLa細胞では核に、未分化ES細胞では細胞質に局在することを見出し、細胞種に応じて細胞内局在が異なるという興味深い代謝酵素であることを発見した。そこで、TALD01が核内で何らかの機能を発揮するのではないかと考え、DNAマイクロアレイ解析を用いて、TALD01の有無により発現が変動する遺伝子を探索したところ、ホスホジエステラーゼ7 b（PDE7b）の発現が顕著に減少していることがわかった。さらに、TALD01が核に局在することが、PDE7bの発現量に影響を与えることを確認した。

本研究は、機能分子が核—細胞質間で局在を変化させることの生理的意義に着目するという新しい視点からの研究であり、高密度培養時にのみ転写因子ELK3が核に局在して機能するということを発見するとともに、細胞種に応じて代謝酵素TALD01が核に局在することで遺伝子発現に影響を与えることを発見した点は初めての知見であり、高く評価できる。以上より、本研究は学位授与に値する研究と考える。