

Title	Functional characterization of KPNA7, a new member of classical nuclear localization signal receptor Family
Author(s)	木本, 千裕
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/52231
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

[題 名] FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF KPNA7, A NEW MEMBER OF CLASSICAL NUCLEAR LOCALIZATION SIGNAL RECEPTOR FAMILY

(新規古典的核局在化シグナル受容体ファミリーKPNA7の機能解析)

学位申請者 木本 千裕

Karyopherin alpha 7 (KPNA7) has recently been identified as a new member of the importin α family, which consists of classical nuclear localization signal (cNLS) receptor proteins, based on its amino acid similarity with and binding ability to importin β 1. However, it remains unclear whether KPNA7 is involved in the nuclear transport of proteins. In this study, using an *in vitro* transport assay in digitonin-permeabilized cells, I demonstrated that bacterially produced, purified KPNA7 can transport SV40 T antigen cNLS-containing cargo into the nucleus of HeLa cells in conjunction with importin β 1. Using pull-down assay and mass spectrometry analysis of KPNA7 stably expressed in HEK293 cells, I identified 179 putative KPNA7-binding proteins, 62 of which also bound to KPNA2, the importin α family member most similar to KPNA7. Among the 117 KPNA7 binding candidates, I focused further study on DDB2 and demonstrated that KPNA7 transports the protein into the nucleus, indicating that it indeed acts as an NLS receptor. In addition, KPNA7 was found to heterodimerize with other importin α family members such as KPNA3 and KPNA4. Furthermore, ectopic expression of KPNA7 in HeLa cells induced nuclear co-localization of these KPNA7s, indicating that KPNA7 negatively regulates the nuclear protein transport. Based on these results, I hypothesize that KPNA7 plays a dual role in nuclear protein import: it functions not only as a nuclear transport factor, but also as a nuclear transport regulator through the control of the subcellular localization of other importin α members.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (木 本 千 裕)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	招へい教授 米田 悦啓
	副 査	教授 平岡 泰
	副 査	教授 濱田 博司
論文審査の結果の要旨		
<p>学位申請者、木本千裕は、核輸送因子KPNAファミリーに属すると報告されたが、詳細な機能解析が行われていなかった新規分子であるKPNA7についての解析を行った。その結果、KPNA7は、典型的な核移行シグナルであるSV40TNLSを含む輸送基質と結合して核へ輸送することを証明し、核輸送因子として機能することを初めて証明した。また、KPNA7とKPNA4やKPNA3が直接相互作用し、ヘテロダイマーを形成することを見出したが、これは異なるKPNAファミリー分子が相互作用することを初めて証明したことになる。つまり、KPNA7が、他のKPNAファミリー分子と相互作用することで、核蛋白質輸送の制御を行っている可能性があるということを示唆しており、興味深い。さらに、KPNA7と、KPNA7と最もアミノ酸の相同性の高いKPNA2の局在や結合分子を比較することから、従来3つのサブファミリーからなると考えられていたKPNAファミリーについて、KPNA7が新たな第4のサブファミリーを構成する可能性があることを提唱することができた。</p> <p>以上のことから、本論文は、学位授与に値すると考える。</p>		