Osaka University Knowledge Archive

Title	Targeted disruption of importin α5 leads to the functional deterioration of female reproductive tract
Author(s)	盛山, 哲嗣
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58505
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【87】

氏　　名	盛　山　哲　嗣（もり　やま　てつ　し）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学　位　記　番　号	第　２４６９１　号
学位授与年月日	平成 23 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	Targeted disruption of importin α5 leads to the functional deterioration of female reproductive tract （核輸送因子Importin α5の遺伝子破壊は雌生殖器機能低下を引き起こす）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　米田　悦啓 （副査） 教　授　近藤　寿人　　教　授　濱田　博司

論　文　内　容　の　要　旨

The transport of proteins in and out of the nucleus plays important roles in major cellular processes, such as signal transduction pathways or the regulation of cell cycle. The nuclear localization signal (NLS)-containing proteins are recognized by an importin α/β heterodimer and targeted to the nucleus. It has been reported that there is only a single importin α gene in budding yeast, while at least five importin α family genes have been found in mammals. Although these isoforms show differential binding to various import cargoes in vitro, the in vivo physiological roles remain unknown.

In order to understand the in vivo physiological significance of the importin α isoforms in mammals, I generated importin α5 knockout (impα5$^{-/-}$) mice. Impα5$^{-/-}$ mice developed normally and showed no gross histological abnormalities in most major organs. However, impα5$^{-/-}$ females showed depressed reproductive organ functions, such as a reduced number of growing follicles at the maturation stage in the ovary and immature layer construction in the uterus. Furthermore, I found that impα5$^{-/-}$ females were unable to appropriately deliver their pups and had abnormal parturition concomitant with vaginal bleeding or pups tapped within the birth canal.

Collectively, I demonstrated that importin α5 plays an essential role in female reproduction that is not compensated by other members of the importin α family and suggest that importin α5 has essential roles in the mammalian female reproductive organs. Our results also showed that abnormality of the nucleo-cytoplasmic transport system in the reproductive organs is a novel risk factor that causes female infertility and/or the difficulty in parturition.

論文審査の結果の要旨

真核生物における核－細胞質間の分子輸送は、核膜孔複合体を通して行われる。細胞質から核への輸送には、核輸送受容体importin αと核輸送担体importin βが重要な働きをしている。

Importin αには複数のサブタイプがあり、in vitroの実験系では、α1、α3、α5が基質特異性を示すことから、importin αサブタイプ間の機能分担が示唆されていた。その内で、α5遺伝子ホモログは全ての動植物やカビを含めた真核生物で発見されており、系統学的分析からもα5から他のサブタイプが示唆されている。本研究では、importin α5の生理的重要性を解明することを目的としてimportin α5ノックアウトマウスを作製し、その表現型の解析を行った。

α5ノックアウトマウスについて、組織学的検査、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査を行った結果を以下の3つに分けられる。1.α5ノックアウトマウスは予想に反してほとんど正常で、他のサブタイプによる機能補完があると考えられるに至ったこと。2. 肝機能の低下、造血系に軽微な異常が認められること。3.卵巣の発達や、子宮の成熟に異常が見られること。そしてα5ノックアウト雌マウスの多くは分娩が困難であること。

本研究では、第三の点について研究を進め、α5ノックアウトマウスでは、progesteroneの量及びprogesterone受容体の発現の低下していることを突き止めた。Progesterone受容体の発現はestrogenシグナルに依存しており、また他の生殖器官に関する異常もestrogenシグナルの低下で説明可能である。しかし、estrogen量もestrogen受容体の発現もα5ノックアウトマウスでは正常であった。このことから、雌のα5ノックアウトマウスでは、estrogen受容体の核内での作用に関わる因子群の発現あるいは局在に異常があることが推測された。

解析は多岐にわたっており、申請者が獲得した多彩な研究方法は、申請者の能力を裏付ける。また、importin α5ノックアウトマウスの表現型から出発して、その表現型の原因となる分子的な異常をほぼ突き止めた、申請者の力量を高く評価される。よって、本論文は博士（理学）の学位の授与に値すると考える。