



Title	Cell-Type Specific Transcriptional Regulation of the Gene Encoding Importin- $\alpha$ 1
Author(s)	上川, 泰直
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58516">https://hdl.handle.net/11094/58516</a>
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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >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

【88】

氏 名	かみ かわ やす なお 上 川 泰 直
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 6 9 2 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	Cell-Type Specific Transcriptional Regulation of the Gene Encoding Importin- $\alpha$ 1 (核輸送因子・importin- $\alpha$ 1の発現制御機構の解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 米田 悦啓 (副査) 教 授 岩井 一宏 教 授 吉森 保

#### 論 文 内 容 の 要 旨

In eukaryotic cells, nucleocytoplasmic transport is necessary for gene expression and variety of cellular processes. Importin- $\alpha$ 1 is a member of importin- $\alpha$  family proteins that are responsible for the recognition of classical nuclear localization signals. Previous report showed that importin- $\alpha$ 1 is highly expressed in mouse embryonic stem (mES) cells and is down-regulated during neural differentiation of ES cells. Furthermore, sustained expression of importin- $\alpha$ 1 inhibits neural differentiation of ES cells. These results indicated that proper expression of importin- $\alpha$ 1 is crucial for cell-fate determination of ES cells. However, the molecular mechanism which regulates the expression of importin- $\alpha$ 1 is fully unclear. In this study, I identified a critical promoter region in *Kpna2* encoding importin- $\alpha$ 1 and showed that the expression of this gene is differentially regulated in ES cells and NIH3T3 cells. Nuclear factor-Y is required for *Kpna2* expression in NIH3T3 cells, but not in ES cells. On the other hand, Krüppel-like factor 2 (Klf2) and Klf4 activate *Kpna2* expression in ES cells. Our results suggest that Klf2 and Klf4 function redundantly to drive high levels of *Kpna2* expression in ES cells. This study is the first report

elucidating the transcriptional regulation of nuclear transport factor gene, and reveals the molecular mechanism maintaining high level expression of importin- $\alpha$ 1 in ES cells.

#### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Importin- $\alpha$ は多くの蛋白質の核内輸送に必須であり、マウスでは六種類が確認されている。その中で importin- $\alpha$ 1は、ES細胞の神経分化を抑制し、その発現量はES細胞で高く神経分化に伴って減少することが明らかとなっていたが、その発現量がどのように制御されているかは全く不明であった。申請者はES細胞と分化したNIH3T細胞を用い、ES細胞にけるimportin- $\alpha$ 1の高発現がどのように維持されるのかを検証した。結果、ES細胞特異的に発現するKlf2とKlf4という転写因子が冗長的にimportin- $\alpha$ 1の発現を活性化することが明らかとなった。加えて、NIH3T3細胞ではG2/M期特異的な転写を担う転写因子・NF-Yがimportin- $\alpha$ 1の発現に必須であることが示された。本研究は、核輸送因子の発現制御機構を明らかにした最初の例であり、今後、高次生命現象と核輸送システムの相互作用を理解する上で、重要な意味を持つと予想される。よって、本論文は学位論文に値すると判断する。