



Title	Molecular Cloning and Characterization of a Newly Identified Member of the Cadherin Family, PB-cadherin.
Author(s)	杉本, 圭司
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40470
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	すぎもと けいし 杉 本 圭 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 8 4 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 3 月 18 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Molecular Cloning and Characterization of a Newly Identified Member of the Cadherin Family, PB-cadherin. (新規カドヘリン分子-PB カドヘリンの分子クローニングとその発現, 機能解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門 田 守 人 (副査) 教 授 中 村 敏 一 教 授 宮 坂 昌 之

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

カドヘリンはカルシウムイオン依存性の細胞接着因子として細胞間接着, 形態形成, 癌細胞の浸潤転移に関与することが知られているが, 最近既知のカドヘリン以外にもカドヘリンモチーフを有する分子群が数多くクローニングされ, スーパーファミリーを形成していることが明らかとなってきている。PCR 法による Hepatocyte growth factor (HGF) のファミリーのクローニングを行う過程で, カドヘリンスーパーファミリーに属する新規遺伝子をクローニングし, その全塩基配列を決定し発現と機能の解析を行った。

[方法ならびに成績]

HGF ファミリーとしては, HGF と HGF like protein (HLP) の 2 つが知られておりそのコンセンサス配列に PCR の primer を設定し PCR を行ったところ, 新規遺伝子をコードすることがわかった。この PCR 産物を probe とし発現の高い rat pituitary cDNA library をスクリーニングし全塩基配列を決定するとカドヘリンファミリーに属するが, 従来のカドヘリンとは異なり細胞内のカテニン結合ドメインが欠失し 694 アミノ酸をコードしていることがわかった。Northern 解析によりその発現分布は pituitary と brain に強く認めため PB-cadherin と名付けた。2 種類の転写産物が pituitary と brain のそれぞれに存在し brain に強い発現を認めたため, rat brain cDNA library を構築し再度スクリーニングを行った。細胞外ドメインと膜貫通ドメインの塩基配列は完全に一致していたが細胞内ドメインが長くカテニン結合ドメインを含む 813 アミノ酸をコードする遺伝子をクローニングした。細胞内ドメインの短いものを short type PB-cadherin, 細胞内ドメインの長いものを long type PB-cadherin と名付けた。Genomic southern 解析により一つの遺伝子に由来すると考えられ両者は alternative splicing による遺伝子産物であることが明らかとなった。またカドヘリンを発現していない L cell にそれぞれの遺伝子を導入し cell aggregation assay により細胞接着能を検討した。両方のタイプともにカルシウムイオン依存性に細胞凝集を認め, 細胞凝集能はカテニン結合ドメインをもつ long type PB-cadherin の方がカテニン結合ドメインをもたない short type PB-cadherin よりも強く認められた。PB-cadherin の発現は胎生期の脳でも両タイプの強い発現を認めた。成体の組織における PB-cadherin の発現分

布を *in situ* hybridization 法により検討すると、嗅球の内顆粒層、その背側の前嗅核、一次嗅覚皮質という嗅覚に関連したところと松果体と小脳プルキニエ細胞に発現を認めた。

[総括]

カドヘリンファミリーに属する新規遺伝子の cDNA クローニングを行い、alternative splicing の違いにより 2 種類のタイプが存在することが明らかとなった。脳下垂体からクローニングされた細胞内カテニン結合ドメインを欠いたタイプを short type PB-cadherin、脳からクローニングされた細胞内にカテニン結合ドメインを有するタイプを long type PB-cadherin と名付けた。PB-cadherin の構造は 5 回の繰り返し配列をもつ細胞外ドメインと膜貫通ドメインと細胞内ドメインからなる。細胞外ドメインと膜貫通ドメインの塩基配列は両タイプの PB-cadherin は完全に一致している。Long type PB-cadherin の細胞内ドメインは細胞骨格との結合に重要なカテニン結合ドメインを含んでいるが、short type PB-cadherin にはカテニン結合ドメインは欠失している。両タイプともにカルシウムイオン依存性の細胞接着能を示した。PB-cadherin の発現は胎生期から成体に至るまで脳神経組織に特異的であり、細胞間接着の調節により神経内分泌組織の形態形成や組織構築に重要な役割を果たしているのではないかと考えられる。

論文審査の結果の要旨

カドヘリンはカルシウムイオン依存性の細胞接着因子として細胞間接着、形態形成、癌細胞の浸潤転移に関与することが知られているが、最近既知のカドヘリン以外にもカドヘリンモチーフを有する分子群が数多くクローニングされ、スーパーファミリーを形成していることが知られている。

本研究は PCR 法による Hepatocyte growth factor (HGF) のファミリーのクローニングを行う過程で、カドヘリンスーパーファミリーに属する新規遺伝子をクローニングし、alternative splicing の違いにより 2 種類のタイプが存在することが明らかとした。脳下垂体からクローニングされた細胞内カテニン結合ドメインを欠いたタイプを short type PB-cadherin、脳からクローニングされた細胞内にカテニン結合ドメインを有するタイプを long type PB-cadherin と名付けた。両タイプともにカルシウムイオン依存性の細胞接着能を示した。PB-cadherin の発現は胎生期から成体に至るまで脳神経組織に特異的であることを明らかにし、細胞間接着の調節により神経内分泌組織の形態形成や組織構築に重要な役割を果たしていると考えられる。

本論文は、カドヘリンファミリーに属する新規遺伝子をクローニングしその発現と機能を解析したもので、学位に値するものと考えられる。