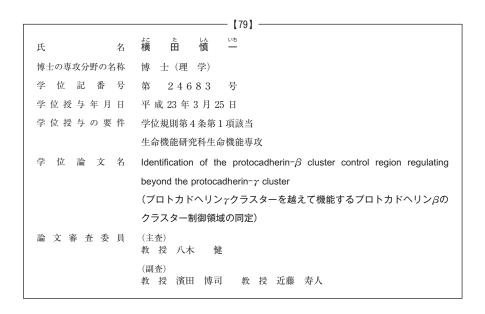


Title	Identification of the protocadherin- $\beta$ cluster control region regulating beyond the protocadherin- $\gamma$ cluster
Author(s)	横田, 慎一
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58512
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、〈a href="https://www.library.osaka- 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。

## Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University



## 論文内容の要旨

The identification of the molecular mechanisms underlying neuronal diversity is one of the most basic questions about the developing nervous system. The clustered protocadherins (Pcdhs),  $Pcdh-\alpha$ ,  $-\beta$ , and  $-\gamma$ , are transmembrane proteins constituting a subgroup of the cadherin superfamily. Each Pcdh cluster is tandemly arranged on the same chromosome. Each of the three Pcdh clusters shows stochastic and combinatorial expression in individual neurons, thus generating a hugely diverse set of possible cell-surface molecules. Therefore, the clustered protocadherins are candidates for determining neuronal molecular diversity. Here I showed that the targeted deletion of DNase I hypersensitive (HS) site HS5-1, previously identified as a Pcdh- $\alpha$  regulatory element in vitro, affects especially the expression of specific Pcdh- $\alpha$  isoforms in vivo. I also identified a Pcdh-β cluster control region (CCR) containing six HS sites (HS16, 17, 17', 18, 19, 20) downstream of the Pcdh-γ cluster. This CCR comprehensively activates the expression of the Pcdh- $\beta$  gene cluster in cis, and its deletion dramatically decreases their expression levels. Deleting the CCR non-uniformly downregulates some Pcdh-y isoforms and does not affect Pcdh- $\alpha$  expression. Thus, the CCR's effect extends beyond the 320-kb region containing the Pcdh- $\gamma$  cluster to activate the upstream Pcdh- $\beta$  genes. Thus, I concluded that the CCR is a highly specific regulatory unit for Pcdh- $\beta$  expression on the clustered Pcdh genomic locus. These findings suggest that each Pcdh cluster is controlled by distinct regulatory elements that activate their expression and that the gene regulation of the clustered Pcdhs is controlled by the complex chromatin architecture of the clustered Pcdh locus.

## 論文審査の結果の要旨

クラスター型プロトカドへリンは、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 遺伝子クラスターから構成されている。これら遺伝子クラスターに存在する50種類程からなるアイソフォームは、個々の神経細胞において異なる組み合わせで発現していることが知られている。しかし、このクラスター型プロトカドへリンクラスターにおける発現制御メカニズムは、ほとんど明らかにされていない。本研究において、横田慎一さんは、遺伝子クラスター下流にある制御領域(CCR)を新たに発見し、このCCRを欠損させたマウスを作製することにより、プロトカドへリン $\beta$ 遺伝子クラスターのシス制御領域であることを同定した。また、このCCR領域欠損によりプロトカドへリン $\alpha$ や $\gamma$ 遺伝子クラスターの発現が大きく変化しないことより、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 遺伝子クラスターそれぞれに独立したシス制御領域が存在している可能性を示唆した。本研究成果は、これまで明らかにされていなかったクラスター型プロトカドへリンにおける遺伝子クラスター単位での発現制御機構を明らかしたものである。また、本論文は、脳にある個々の神経細胞の個性をもたらす分子的基盤への新たなアプローチをもたらすものであり、学位に値するものと認める。