

Title	Identification of the protocadherin- β cluster control region regulating beyond the protocadherin- γ 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

氏 名	横 田 慎 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 6 8 3 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	Identification of the protocadherin- β cluster control region regulating beyond the protocadherin- γ cluster (プロトカドヘリン γ クラスターを越えて機能するプロトカドヘリン β のクラスター制御領域の同定)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 八 木 健 (副査) 教 授 濱 田 博 司 教 授 近 藤 寿 人

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- α* , *- β* , and *- γ* , 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- α* regulatory element *in vitro*, affects especially the expression of specific *Pcdh- α* 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- β* gene cluster *in cis*, and its deletion dramatically decreases their expression levels. Deleting the CCR non-uniformly downregulates some *Pcdh- γ* isoforms and does not affect *Pcdh- α* expression. Thus, the CCR's effect extends beyond the 320-kb region containing the *Pcdh- γ* cluster to activate the upstream *Pcdh- β* genes. Thus, I concluded that the CCR is a highly specific regulatory unit for *Pcdh- β* 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ヘリンは、 α 、 β 、 γ 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ヘ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、プロトカドヘリン β 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ヘリン α や γ 遺伝子クラスターの発現が大きく変化しないことより、 α 、 β 、 γ 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ヘ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にしたものである。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。