

| | |
|--------------|---|
| Title | Dynamics of transcription factor and histone modification in activity-dependent gene expression in human cortical neurons |
| Author(s) | 渥美, 友梨 |
| Citation | 大阪大学, 2024, 博士論文 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://doi.org/10.18910/96348 |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

氏名 (渥美 友梨)

論文題名

Dynamics of transcription factor and histone modification in activity-dependent gene expression in human cortical neurons (ヒト大脳皮質神経細胞の神経活動依存的な遺伝子発現における転写調節因子の動態変化とヒストン修飾)

論文内容の要旨

Neuronal activity-dependent transcription plays a key role in plasticity and pathology in the brain. An intriguing question is how neuronal activity controls gene expression via interactions of transcription factors with DNA and chromatin modifiers in the nucleus. By utilizing single-molecule imaging in human embryonic stem cell (ESC)-derived cortical neurons, I demonstrated that neuronal activity increased repetitive emergence of cAMP response element-binding protein (CREB) at histone acetylation sites in the nucleus, where RNA polymerase II (RNAPII) accumulation and FOS and NR4A1 expression occurred rapidly. Neuronal activity also enhanced co-localization of CREB and CREB-binding protein (CBP). Increased binding of a constitutively active CREB to CBP efficiently induced CREB repetitive emergence. On the other hand, the formation of histone acetylation sites was dependent on CBP histone modification via acetyltransferase (HAT) activity but was not affected by neuronal activity. Taken together, these results suggest that neuronal activity promotes repetitive CREB-CRE and CREB-CBP interactions at predetermined histone acetylation sites, leading to rapid gene expression.

論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏 名 (渥 美 友 梨) | |
|-----------------|--------------|
| | (職) 氏 名 |
| 論文審査担当者 | 主 査 教授 八木 健 |
| | 副 査 教授 廣瀬 哲郎 |
| | 副 査 教授 堀江 健生 |
| | 副 査 教授 石島 秋彦 |

論文審査の結果の要旨

神経活動によって誘導される遺伝子の転写は脳の発達や可塑性に重要であり、精神神経疾患とも深く関係している。神経活動の核において、転写調節因子とDNAあるいはクロマチン制御因子との相互作用を介してどのように遺伝子発現を制御するかは興味深い疑問であった。渥美氏は、ヒトES細胞由来の大脳皮質神経細胞を用いて、神経活動がcAMP response element binding protein (CREB)とDNAの繰り返し結合が核内に点在したヒストンアセチル化領域で増加することを明らかにし、そこでは活性化型RNA polymerase II (RNAPII)の集積と*FOS*や*NR4A1*の転写が速やかに起こっていることを示した。神経活動はCREBとCREB binding protein (CBP)の共局在を増加させることも明らかにし、CBPとの結合性を上げるCREB変異体を用いることにより、神経活動なしでもCREBの繰り返し結合が引き起こされることを明らかにした。その一方で、ヒストンアセチル化領域の形成はCBPのヒストンアセチル化酵素活性に依存的であり、神経活動が起こる以前から形成されていた。以上、活動以前に予めヒストンアセチル化されていた領域で、神経活動依存的にCREB-CRE、CREB-CBPの繰り返し結合が増大され、迅速な遺伝子発現につながることが示唆された。渥美氏の研究はヒト神経細胞における活動依存的な転写調節機構を1分子レベルで明らかにしたものであり、博士の学位を授与するに値するものと認める。

なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。