

脳機能制御学分野

Division of Neurofunctional Genomics

助教

土本 大介

Assistant Professor : Daisuke Tsuchimoto, Ph.D.

E-mail : daisuke@bioreg.kyushu-u.ac.jp

大学院
医学系
学府
担当



核酸障害が引き起こす疾患の分子メカニズムを解明する

■研究概要

我々はマウスモデルを用いて、DNAを始めとする核酸の損傷が発がんのみならず免疫機能の異常や神経疾患、心機能異常の原因となることを明らかにしている。例えば、DNA塩基除去修復酵素であるAPEX2がリンパ球の正常な増殖や免疫グロブリン遺伝子のクラススイッチならびに体細胞突然変異に必須であることを解明した。また同じく塩基除去修復酵素であるNEIL3の欠損がリンパ球のアポトーシス增加を通して自己抗体の増加につながることを明らかにした。この現象は共同研究によりヒト患者でも確認されている。一方、DNAやRNAの生合成基質であるヌクレオチドは単独でも必須の役割を持つ重要な分子である。遊離ヌクレオチドはDNA/RNA以上に損傷を受けやすい。我々はこの損傷ヌクレオチドの蓄積も哺乳動物に様々な影響を与えることを明らかにしてきた。例えばアデノシン三リン酸の酸化的脱アミノ化体であるイノシン三リン酸(ITP)は通常は生体内では特異的分解酵素ITPAにより検出レベル以下に抑制されているが、ITPAの欠損により細胞内へ蓄積すると拡張型心筋症様の心機能異常を伴う発達性およびてんかん性脳症35(DEE35)を引き起こす。我々は遺伝子改変マウスを用いた研究によりDEE35における心臓の異常の原因是ITPによるミオシン機能阻害であり、てんかん発作の原因是膜電位脱分極による神経細胞易興奮性獲得であることを明らかにした。現在は、さらにITPによる膜電位脱分極の分子メカニズムの解明とDEE35治療薬探索システム構築を目指している。

■Research Projects

Our aim is to reveal influences of damage in nucleic acids on mammals other than carcinogenesis. To date, we have revealed abnormal lymphogenesis, immunoglobulin gene class-switch, and immunoglobulin gene somatic hypermutation in *Apex2*-KO mice, and increased autoantibodies in *Neil3*-KO mice and NEIL3 deficient human patients. Both APEX2 and NEIL3 are enzymes in DNA base excision repair pathway. Nucleotides, which are substrates for DNA/RNA biosynthesis, play important roles in other biological reactions. We have revealed that damaged nucleotides also cause deleterious effects on mammals. For example, inosine triphosphate (ITP) is a non-canonical nucleotide formed by oxidative deamination of ATP. ITP is undetectable in normal cells because it is efficiently hydrolyzed by a specific enzyme, ITPA. In human, ITPA-deficiency causes Developmental and Epileptic Encephalopathy 35 (DEE35) with epileptic seizure and cardiac abnormality. Our research with gene modified mice showed that increased ITP causes cardiac abnormality by inhibiting myosin function, and ITPA deficiency results in epileptic seizure through membrane depolarization and increased firing in neurons. Now, we are trying to clarify a molecular mechanism of the depolarization and to develop a screening system for drugs to treat DEE35.

■Major Recent Publications:

1. Zheng X., Zhang W., Hu Y., Zhao Z., et al. DNA repair byproduct 8-oxoguanine base promotes myoblast differentiation. *Redox Biol.* 2023. (in press)
2. Koga Y., Tsuchimoto D., Hayashi Y., et al. Neural stem cell-specific ITPA deficiency causes neural depolarization and epilepsy. *JCI Insight* 5: e140229, 2020.
3. Haruyama N., Sakumi K., Katogi A., et al. 8-Oxoguanine accumulation in aged female brain impairs neurogenesis in the dentate gyrus and major island of Calleja, causing sexually dimorphic phenotypes. *Prog. Neurobiol.* 180: 101613, 2019.