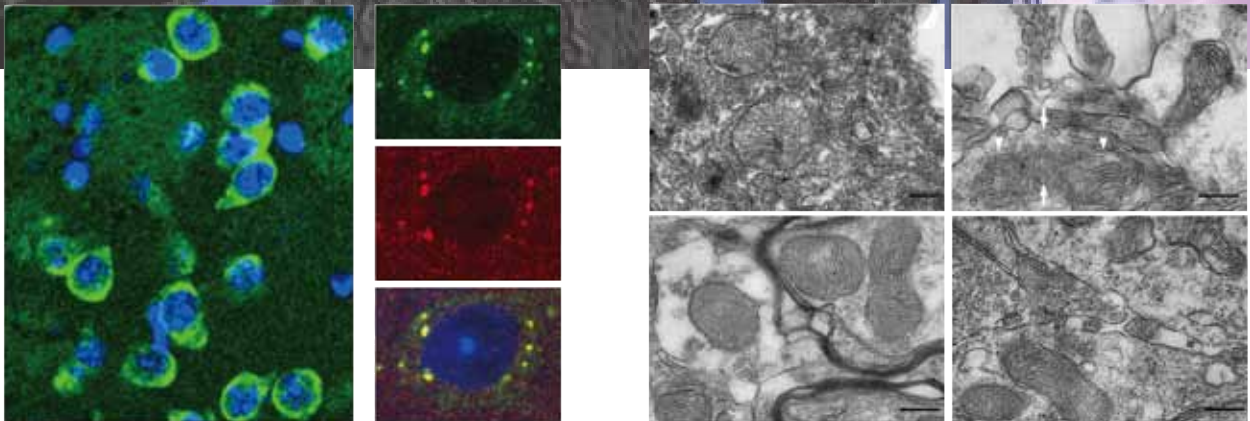




九州大学

ANNUAL REPORT OF THE MEDICAL INSTITUTE OF  
BIOREGULATION, KYUSHU UNIVERSITY  
Vol.27 2012

九州大学  
生体防衛医学研究所  
年報 2012 第27号



九州大学  
生体防衛医学研究所

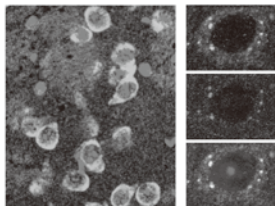
ANNUAL REPORT  
OF THE  
MEDICAL INSTITUTE OF  
BIOREGULATION  
KYUSHU UNIVERSITY

Vol.27 2012

【表紙イラスト解説】

### 活性酸素による核酸の酸化に起因する神経変性のメカニズム

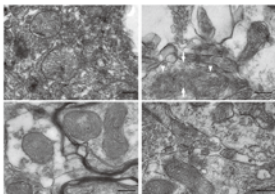
活性酸素は様々な生体構成分子を酸化することにより神経変性を引き起こすと考えられているが、神経細胞脱落に至る分子メカニズムは不明であった。九州大学生体防御医学研究所・ヌクレオチドプール研究センターの中別府雄作主幹教授、盛子敬助教らは、代表的な酸化塩基である8-オキソグアニン(8-oxoG)のゲノム(生物の持つ全ての遺伝情報)DNAへの蓄積を抑制する酵素(MTH1とOGG1)が効率よく神経変性を抑制するのに対し、MUTYHは8-oxoGに誤って取り込まれたアデニンの塩基除去修復を介して神経細胞死とミクログリオーシスを誘導することを明らかにした。8-oxoGはアルツハイマー病やパーキンソン病患者の剖検脳の解析でも神経細胞のミトコンドリアに顕著に蓄積することが明らかにされている。このような神経変性疾患や活性酸素ストレスが関わるその他の臓器の変性疾患の発症にも今回明らかにした分子メカニズムが関与する可能性が強く示唆される。ヒトのMTH1、OGG1、MUTYH遺伝子には様々な遺伝子多型が報告されており、その解析から神経変性感受性の診断が可能となると期待されている。また今後、MTH1とOGG1の発現誘導・機能亢進、MUTYHの発現・機能抑制を分子標的とした新たな創薬により、このような老化とともに発症頻度が激増する変性疾患の新たな治療戦略を提供することが可能となる。



左側の図

右図の緑色はMTH1/OGG1二重欠損マウスにミトコンドリア神経毒(3-ニトロプロピオン酸)を投与後、線条体中型有棘神経細胞の細胞質に検出された8-oxoGを示す。

左図は、その中型有棘神経細胞のミトコンドリアDNA中に蓄積した8-oxoG(上段緑色)とミトコンドリアDNA結合タンパク質TFAM(中段赤色)の共局在を示す(下段黄色)。それぞれ、青色は核DNAを示す。



右側の図

3-ニトロプロピオン酸投与前(左図)、投与後(右図)の野生型(上段)マウスとMUTYH欠損マウス(下段)の線条体中型有棘神経細胞内のミトコンドリアの電子顕微鏡像。野生型ではMUTYH欠損マウスに比べてミトコンドリア膜(矢印)とクリステ(矢頭)の変性が顕著である。

Sheng Z, Oka S, Tsuchimoto D, Abolhassani N, Nomaru H, Sakumi K, Yamada H, Nakabeppu Y.

8-Oxoguanine causes neurodegeneration during MUTYH-mediated DNA base excision repair.

*J Clin Invest* 122, 4344–4361 (2012)