

個 体 機 能 制 御 学 部 門
Department of Immunobiology and Neuroscience

免疫遺伝学分野

Division of Immunogenetics

教授：福井 宣規

Professor : Yoshinori Fukui, M.D., Ph.D.

免疫系は「自己」と「非自己」を識別し、非自己成分（微生物、変異タンパク質）をすみやかに生体より排除し、その恒常性を維持するために構築されたシステムである。免疫系が真に生体にとって有益な監視システムとして機能するには、免疫系独自に進化した細胞高次機能の存在が不可欠である。例えば、外来異物やアポトーシス細胞の貪食、リンパ球やマクロファージの遊走、抗原認識といった細胞高次機能は免疫監視機構の根幹をなすものであり、それらはいずれも細胞骨格の再構築により巧妙に制御されている。私達はこれまでに免疫系特異的に発現する CDM ファミリー分子として DOCK2 を同定し、この分子がリンパ球や好中球の遊走や活性化において極めて重要な役割を演じることを明らかにした。本分野では、DOCK2 及びその関連分子を中心に、各種受容体刺激から細胞骨格再構築に至るシグナル伝達を解明し、免疫系の発生、分化、構築や機能発現における各シグナル伝達系の意義を明らかにすると共に、その理解に立脚して、自己免疫疾患、移植片拒絶など現代医学が抱える難治性疾患の新しい治療法、予防法を開発することを目標とし、研究を進めている。

A. CDM ファミリー分子を介したシグナル伝達機構の解明とその機能解析

突然変異体を用いた遺伝学的解析より、*Caenorhabditis elegans* (線虫) において生殖巣の形成に重要な遠端細胞 (distal tip cell) の移動に関与するいくつかの分子が同定されている。CED-5 もその 1 つであり、ヒトにおける DOCK180 および *Drosophila melanogaster* (ショウジョウバエ) における Myoblast City (MBC) と相同性を示すことより、これらの分子は現在その頭文字をとって CDM ファミリー分子とよばれている。これら分子はいずれも Rac の上流で機能することで細胞骨格の再構築に関与すると考えられており、細胞運動以外にも CED-5 はアポトーシス細胞の貪食、MBC は筋芽細胞の融合といった種々の細胞機能制御に関与することが知られている。私達は、マウス胸腺 cDNA ライブラリーよりこの CDM ファミリーに属する新しい遺伝子として *DOCK2* を単離し、ノックアウトマウスを作製することで、この分子が Rac 活性化を介してリンパ球の遊走および免疫シナプス形成を制御することを明らかにすると同時に (Nature 412:826-831, 2001; Immunity 19:119-129, 2003; Immunity 21: 429-441, 2004), その欠損によりアロ移植心臓の長期生着が可能になることを実証し (J. Exp. Med. 22:1121-1130, 2005), その低分子阻害剤として CPYPP を開発した (Chem. Biol. 19:488-497, 2012)。また、DOCK2 が好中球の遊走や活性酸素産生において重要な役割を演じることを実証すると共に (J. Cell Biol. 174:647-652, 2006;

Science 324:384-387, 2009), アレルギー反応や形質細胞様樹状細胞による I 型インターフェロン産生の制御分子として機能することを明らかにした (Nat. Immunol. 8:1067-1075, 2007; J. Exp. Med. 207:721-730, 2010). 哺乳類において, 全部で 11 種類の DOCK ファミリー分子が発現しているおり, これらはその構造や低分子量 G タンパク質に対する特異性から 4 群に分類される. 以上の知見をふまえ, 今年度は以下のような研究を行った.

a. DOCK1 とがん細胞の浸潤・転移・生存

Ras はヒトにおいて最初に同定されたがん遺伝子であり, その変異は, がん全体の 3 分の 1 に及ぶにも関わらず, いまだに有効な治療薬はない. 私達は, DOCK1 を発現できないように遺伝子操作したがん細胞では, Ras に変異があっても, 低栄養条件下での生存性および浸潤能が著しく低下することを見だし, DOCK1 の選択的阻害剤として TBOPP を開発した (Cell Rep. 19:969, 2017). TBOPP は, DOCK2 の機能を阻害することなく, DOCK1 に依存したがん細胞の浸潤やマクロピノサイトーシス, 低グルタミン環境下での生存応答をブロックした. さらに, TBOPP をマウスに投与すると, 変異 Ras を有するがん細胞の増殖および転移が抑制できることから, TBOPP は変異 Ras を有するがんを治療するための新たな創薬リードになると期待される. この知見を基に, TBOPP の前臨床試験を進めた.

b. CS-DOCK2 経路と眼の免疫特権環境

免疫応答は生体にとって感染に対する必須の防御機構であるが, 過剰な免疫応答は, 正常組織を攻撃するリスクをもはらんでいる. このため, 生体には免疫監視機構が発動しにくい組織や空間が存在しており, これらを「免疫特権部位」と呼ぶ. 眼もその一つであり, これまでにいくつかのタンパク質が免疫回避に働くことが報告されているが, その詳細は依然として不明である. DOCK2 は, 主に免疫細胞に発現する Rac 特異的なグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) である. DOCK2 は白血球の活性化と遊走に不可欠な分子で, 免疫監視に重要な役割を演じており, その変異はヒトにおいて重篤な免疫不全症を引き起こす. 私達は, DOCK2 を介した Rac の活性化と白血球の遊走が, コレステロール硫酸 (CS) によって効果的に阻害されるが, コレステロールやその他の硫酸化ステロイドによっては阻害されないことを見出した. CS は DOCK2 の触媒ドメインに結合し, その Rac GEF 活性を抑制した. 質量分析を用いた定量解析の結果, CS は, 涙の油層を形成する脂質を供給するハーダー腺 (ヒトのマイボーム腺に相当) において, 最も大量に産生されることが明らかになった. コレステロールの硫酸化は, 硫酸基転移酵素 SULT2B1b を主体とし, 一部 SULT2B1a によっても仲介されるが, これらの酵素は, 同一遺伝子から選択的スプライシングによって生成される. 私達は, *Sult2b1* 遺伝子を不活化することにより CS を産生できないようにしたマウスでは, 紫外線および抗原によって誘導される眼内炎症が増強され, それが, CS を含有する点眼剤を投与することで抑制されることを示した. したがって, CS は生体内に初

めから存在する天然の DOCK2 阻害因子であり，眼における免疫特権環境の形成に寄与していることが示唆された (Sci. Signal. 11:541, 2018).

c. CS-DOCK2 経路による腸管炎症の制御

免疫細胞は腸管粘膜傷害時に侵入してきた細菌を排除するために重要な役割を果たす。一方，腸管組織への免疫細胞の過剰な蓄積と免疫応答は炎症を促進し，組織修復を遅らせるため，粘膜障害時の免疫応答制御機構の解明が不可欠である。私達は，前述した DOCK2 阻害因子であるコレステロール硫酸 (CS) が腸管で発現していることに着目し，その生理的意義を検証した。質量分析イメージングや *Su1t2b1*-EGFP ノックインマウスを用いた解析により，小腸・大腸の内腔に接する上皮細胞で特異的に CS が産生されていることを発見した。また，デキストラン硫酸ナトリウムにより大腸炎を誘発した際，*Su1t2b1* 欠損マウスでは好中球増加を伴う腸管炎症の増悪が認められたが，抗 Ly6G 中和抗体による好中球除去や抗生剤経口投与による腸内細菌除去によって腸管炎症が抑制された。さらに，非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) であるインドメタシンによる小腸潰瘍モデルにおいて，*Su1t2b1* 欠損マウスで潰瘍形成が増悪し，CS の経口投与により改善することが分かった (Front. Immunol. 14:1131146, 2023)。以上より，CS は腸管内への免疫細胞浸潤と過剰な炎症を防ぐ重要な免疫制御因子であり，炎症性腸疾患や NSAIDs 誘発性潰瘍に対する新規治療に繋がる可能性を秘めている。

d. CS-DOCK2 経路による薬剤性アナフィラキシー反応の制御

薬剤に起因するアナフィラキシーは，マスト細胞に発現する Mas 関連 G タンパク質共役型受容体 (ヒト: MRGPRX2, マウス: MRGPRB2) を介した脱顆粒反応が一因となっているが，本受容体の下流の分子シグナル経路についてはよく分かっていない。私達は野生型および DOCK2 を欠損したマスト細胞やマウス個体を解析することで，DOCK2 が存在しない状況下では薬剤刺激直後の Rac 活性化および PAK1 のリン酸化が障害され，その後の脱顆粒反応やアナフィラキシー症状が著しく減弱することを見出した。さらに，野生型マウスや健常人由来のマスト細胞を DOCK2 阻害剤や PAK1 阻害剤で処理すると，薬剤による脱顆粒が濃度依存的に抑制されることを実証した (J. Allergy Clin. Immunol. In press, 2023)。これらのことから，DOCK2-Rac-PAK1 経路は薬剤誘導性の脱顆粒反応に重要であり，薬剤性アナフィラキシー制圧の鍵となる可能性が示唆された。マスト細胞の MRGPRX2 受容体を介した反応は慢性蕁麻疹や接触性皮膚炎などとの関連も指摘されていることから，本知見は各種アレルギー疾患制御への応用も期待される。

e. CS-DOCK2 経路と腫瘍免疫

近年，がんの新たな治療法として免疫療法が注目を集めている。これは，がん患者にお

いて、がん抗原特異的な T 細胞が存在しており、その抑制シグナルを解除することが、がんの治療に有効であることが実証されたためである。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤により治療効果のある患者は、全体の 2～3 割に限定されているのが現状である。その理由の一つとして、がんが、免疫細胞の侵入をブロックするような免疫回避環境を形成している可能性が考えられる。現在、キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞も開発され、iPS 細胞を用いてがん特異的 T 細胞を増幅・移入する試みもなされているが、がん免疫療法を真に有効な治療法にするためにも、がんの免疫回避機構の実体解明は解決すべき最重要課題の一つである。DOCK2 は、リンパ球や好中球の遊走・活性化に不可欠な Rac 活性化分子であり、その変異はヒトにおいて重篤な免疫不全症を発症する。前述した様に、私達は最近、DOCK2 の内因性阻害物質として CS を発見した。質量分析イメージングを用いた実験の結果、CS はある種のがんでは大量に産生される。それ故、CS は化学的バリアーを形成することで、がんの免疫回避に寄与している可能性が示唆された。そこで①CS 産生の臨床的重要性、②免疫回避における CS の機能的重要性を実証すると共に (Int. Immunol. 34:277-289, 2022)、③CS 合成酵素の選択的阻害剤の探索・開発を行い、CS 合成酵素が、腫瘍免疫を賦活化する創薬標的となることを実証した (Biochem. Biophys. Res. Commun. 609:183-188, 2022)。

f. DOCK8 とアトピー性皮膚炎 (IL-31 の産生制御機構)

アトピー性皮膚炎は国民の 7～15%が罹患している国民病であり、「痒み」に伴い生活の質が著しく損なわれることから、その対策は急務となっている。IL-31 は、アトピー性皮膚炎発症に重要な痒み物質で、主にヘルパー T 細胞から産生されるが、その産生制御機構は不明であった。私達は、DOCK8 を欠損した患者さんが重篤なアトピー性皮膚炎を発症することに着目し、このタンパク質の機能を解析した。その結果、DOCK8 が発現できないように遺伝子操作したマウス (DOCK8 欠損 AND Tg マウス) では、IL-31 の産生が著しく亢進し、重篤な皮膚炎を自然発症することを見いだした。さらにそのメカニズムを詳細に解析したところ、DOCK8 の下流で EPAS1 が作動し、IL-31 産生を誘導していることを発見した。EPAS1 は ARNT という分子と協調して低酸素応答を制御することが知られているが、EPAS1 による IL-31 の産生誘導に ARNT は必要ではなく、別の SP1 という分子が関与していた。一方、EPAS1 は細胞質から核に移行して機能するが、DOCK8 は MST1 という分子を介して、EPAS1 の核への移行を抑制していることを突き止めた。このことから、DOCK8 の下流で EPAS1 が作動し、EPAS1 が IL-31 産生に重要な役割を演じることが明らかになった。そこで、ヒトヘルパー T 細胞における EPAS1 の重要性につき検討を行った。アトピー性皮膚炎患者さんの血清では、健常者に比べて IL-31 の濃度が高値であり、患者さんのヘルパー T 細胞を刺激すると、大量の IL-31 が産生される。しかしながら、この IL-31 の産生は、EPAS1 の発現を抑制することで、著減した。以上より、EPAS1 は、アトピー性皮膚炎の痒みを根元から断

つための新たな創薬標的になることが期待される (Nat. Commun. 8:13946, 2017). 加えて, アトピー性皮膚炎患者と健常者 46 名ずつより *DOCK8* エキソン領域のシーケンス解析を実施した結果, アトピー性皮膚炎の発症と重症度に関連する特定の一塩基多型 (rs17673268, c.1790C>T; p. Ala597Val) を発見し, EPAS1 の核移行性に機能的に関わっていることを特定した (Allergy. 77:3670-3672, 2022).

g. IL-31 産生阻害剤の開発

抗 IL-31 受容体抗体の臨床治験が実施され, アトピー性皮膚炎による痒みのコントロールに有効であることが実証されている. しかしながら, アトピー性皮膚炎という疾患の性質上, 全ての患者さんがこの様な biologic therapy の対象になるとは考えにくい. そこで私達は, 経口投与可能な, 低分子化合物の IL-31 産生阻害剤の開発を試みた. このため, EPAS1 を inducible に発現する IL-31 レポーターシステムを構築し, EPAS1-IL-31 経路を標的とした化合物スクリーニングを実施した. その結果, 非特異的な T 細胞活性化損なうことなく, *DOCK8* 欠損マウスのヘルパー T 細胞における IL-31 産生を選択的に抑制する化合物として, IPHBA を発見した (J. Allergy Clin. Immunol. 148:633-638, 2021). IPHBA は低酸素応答や他のサイトカインの産生には影響を与えないが, IPHBA をマウスに経口投与すると, IL-31 を産生するヘルパー T 細胞の移入による引っ掻き行動が抑制された. 同様の IL-31 に選択的な抑制効果は, アトピー性皮膚炎患者さん由来のヘルパー T 細胞においても認められた. そこで, 約 250 の類縁化合物を新たに合成し, 構造活性相関を検討することで, IPHBA より薬効の強い化合物の開発に成功した.

h. *DOCK8* と腸管免疫

M 細胞は, 小腸パイエル板に存在する特殊な抗原取り込み細胞である. 私達は, *DOCK8* 欠損マウスでは M 細胞が著減し, 経口免疫に伴う抗原特異的 IgA 抗体産生が消失することを見いだした. このメカニズムを詳細に解析することで, がんの転移を促進するタンパク質として知られている S100A4 が, M 細胞への成熟・分化に必要不可欠であることを発見した. 実際, *DOCK8* を欠損したマウスでは, 遊走障害の結果, パイエル板の SED 領域 (上皮ドーム領域) 内での S100A4 産生細胞が著減し, その結果 M 細胞の成熟が障害された. 小腸オルガノイド培養系に S100A4 タンパク質を添加すると成熟 M 細胞への分化が促進されたが, 一方 *S100a4* 遺伝子を欠損させたマウスでは成熟 M 細胞の形成が障害された. 以上のことから, M 細胞の成熟・分化を制御する新規因子を明らかにした (Cell Rep. 29:2823, 2019). 加えて新たに, *DOCK8* 欠損により腸管における 3 型自然リンパ球が著減することを見出し, そのメカニズムの一端を解明した.

i. *DOCK8* DHR-1 ドメインの機能解析

DOCK ファミリー分子は、いずれも DHR-1 ドメイン及び DHR-2 ドメインという構造を有しており、DHR-2 ドメインが GTP-GDP 交換反応を触媒するのに対して、DHR-1 ドメインは局在制御に関わっていると考えられている。私達は、これまでに DOCK2 の DHR-1 ドメインが PI (3, 4, 5)P3 と会合し、形質膜への移行を制御していることを明らかにしているが (J. Cell Biol. 174:647-652, 2006; Science 324:384-387, 2009), DOCK8 DHR-1 ドメインの機能は不明であった。今年度私達は、DOCK8 DHR-1 ドメインが PI (4, 5)P2 と特異的に会合し、この会合が樹状細胞の遊走に重要な役割を演じることを実証した。

業績目録

原著論文

1. Yanagihara T., Hata K., Suzuki K., Matsubara K., Kunimura K., Tsubouchi K., Eto D., Ando H., Uehara M., Ikegame S., Fukui Y., Okamoto I. (Mar 2023)
Expansion of ST2-expressing macrophages in a patient with bronchiolitis obliterans syndrome.
ERJ Open Research. in press.
2. Morino K., Kunimura K., Sugiura Y., Izumi Y., Matsubara K., Akiyoshi S., Maeda R., Sakata D., Hirotsu K., Mizuno S., Takahashi S., Bamba T., Uruno T., Fukui Y. (Mar 2023)
Cholesterol sulfate limits neutrophil recruitment and gut inflammation during mucosal injury.
Front Immunol. 14:1131146.
3. Kunimura K., Akiyoshi S., Uruno T., Matsubara K., Sakata D., Morino K., Hirotsu K., Fukui Y. (Mar 2023)
DOCK2 regulates MRGPRX2/B2-mediated mast cell degranulation and drug-induced anaphylaxis.
J Allergy Clin Immunol. in press.
4. Hata K., Yanagihara T., Matsubara K., Kunimura K., Suzuki K., Tsubouchi K., Eto D., Ando H., Uehara M., Ikegame S., Baba Y., Fukui Y., Okamoto I. (Mar 2023)
Mass cytometry identifies characteristic immune cell subsets in bronchoalveolar lavage fluid from interstitial lung diseases.
Front Immunol. 14:1145814.
5. Kukimoto-Niino M., Ihara K., Mishima-Tsumagari C., Inoue M., Fukui Y., Yokoyama S., Shirouzu M. (Feb 2023)
Structural basis for the dual GTPase specificity of the DOCK10 guanine nucleotide exchange factor.
Biochem Biophys Res Commun. 653:12-20.
6. Kunimura K., Yamamura K., Nakahara T., Kido-Nakahara M., Uruno T., Fukui Y. (Dec 2022)
Identification of a functional *DOCK8* gene polymorphism associated with atopic dermatitis.
Allergy 77:3670-3672.

7. Namkoong H., (他 473 名), Fukui Y., (他 14 名), Okada Y. (Aug 2022)
DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19.
Nature 609:754-760.
8. Tatsuguchi T., Uruno T., Sugiura Y., Oisaki K., Takaya D., Sakata D., Izumi Y., Togo H., Hattori Y., Kunitamura K., Sakurai T., Honma T., Bamba T., Nakamura M., Kanai M., Suematsu M., Fukui Y. (Jun 2022)
Pharmacological intervention of cholesterol sulfate-mediated T cell exclusion promotes.
Biochem Biophys Res Commun. 609:183-188.

学会発表

1. 國村 和史, 福井 宣規. (12/7, 2022)
薬剤アナフィラキシーに関わる MRGPRB2/X2 受容体のシグナル経路の解明. (口頭発表)
第 51 回日本免疫学会学術集会, 熊本.
2. 國村 和史, 宇留野 武人, 杉浦 悠毅, 福井 宣規. (11/10, 2022)
コレステロール硫酸は白血球における DOCK2-Rac 経路の阻害を介して眼の免疫特権環境形成に寄与する. (口頭発表)
第 95 回日本生化学会大会, 名古屋.
3. 國村 和史, 福井 宣規. (5/28, 2022)
腫瘍によるコレステロール硫酸を介した免疫回避機構の発見. (口頭発表)
第 31 回 Kyoto T Cell Conference (KTCC), 京都 (WEB 開催).

脳機能制御学分野

Division of Neurofunctional Genomics

助 教：土本 大介

Assistant Professor : Daisuke Tsuchimoto, Ph.D.

生物にとって、その遺伝情報を細胞から細胞へ、親から子へと正確に伝え維持することは最も基本的な生物学的機能である。遺伝情報はゲノム DNA が保持し、遺伝情報発現のために RNA が合成される。この DNA や RNA、およびその前駆体であるヌクレオチドは、酸素呼吸の過程で必然的に発生する活性酸素や生体防御のために生体が能動的に産生する活性酸素などによって損傷を受ける危険に常に曝されている。損傷を受けた核酸やヌクレオチドは修復、除去されないと突然変異誘導や正常な核酸/ヌクレオチドの機能阻害を引き起こすことでさまざまな疾患の原因となる。

本分野では、核酸やヌクレオチドの損傷体を引き起こす障害とその防御機構について研究している。

令和4年度の人事異動は次の通りであった。3月31日付けで秋本頼子が特別研究員を終了した。

A. 神経細胞のイノシン三リン酸分解酵素の欠損は、膜電位を脱分極させ、ミコフェノール酸への感受性を増大させる。

イノシン三リン酸分解酵素 (ITPA) の欠損は非正規ヌクレオチドであるイノシン三リン酸 (ITP) の蓄積によるヒト発達性てんかん性脳症 35 (DEE35) 発症の原因となる。DEE35 はてんかん発作や小頭症、発達遅延を伴う重篤な脳症であり、拡張型心筋症を伴うこともある。DEE35 患者のほとんどは生後数年以内に死亡する。

我々は今までにマウスモデルを用いて、ITPA 欠損により蓄積した ITP がミオシンと ATP の結合を競合阻害することで拡張型心筋症を引き起こし、脳神経では神経細胞の膜電位を脱分極させることでてんかん発作を引き起こすことを明らかにしてきた。今年度はマウス神経芽腫由来細胞 Neuro2a を用いて CRISPR/Cas9 法により *Itpa* 遺伝子欠損株を樹立し、神経細胞自体における ITPA 欠損が膜電位脱分極を起こすことを明らかにした。更にこの ITPA 欠損株がミコフェノール酸へ高感受性を示すことを明らかにした。ミコフェノール酸はイノシン一リン酸 (IMP) から GMP を合成するデノボ経路の IMP デヒドロゲナーゼに対する阻害作用を持つことから、ITPA 欠損細胞における ITP 蓄積の経路として正規ヌクレオチド IMP からの二段階リン酸化による ITP 生成が考えられた。また、IMP から ITP へのリン酸化経路の阻害剤が DEE35 患者治療薬となる可能性が示された。

B. CNS 脱髄疾患関連自己抗体抗原の同定

多発性硬化症 (MS) や慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIS) などの脱髄疾患は、髄鞘自己免疫とされるが、ほとんどの例では責任抗原が同定されておらず、脱髄の機序が不明である。当分野では国際医療福祉大学の吉良潤一教授らのグループとの共同研究において、CNS 脱髄疾患患者自己抗体が認識する新規抗原タンパク質を同定した。現在は自己抗体による抗原認識と CNS 疾患病態との関係を解析している。本プロジェクトは吉良教授を申請者とする共同利用・共同研究課題としてプロテオーム解析チームによるサポートを受けた。

C. DNA 修復副産物の 8-oxoguanine 塩基は筋芽細胞の分化を促進する。

筋収縮により生じる活性酸素は筋肉の再構成シグナルとして働き骨格筋の順応反応を支えている。我々はマウスを用いた実験により、運動後に主に筋繊維のミトコンドリアゲノム中に酸化損傷塩基、8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoG) が蓄積することを明らかにした。筋芽細胞株 C2C12 への 8-oxoG の添加は、Ras-MEK-MyoD シグナルを介した筋肉分化を促進した。このシグナル誘導には DNA 修復酵素である OGG1 が必要であった。更に 8-oxoG は初代培養の筋芽細胞の分化も促し、マウス個体の損傷筋肉の再生を OGG1 依存的に促進した。本研究からは酸化損傷 DNA の修復過程で生じる 8-oxoG が筋肉再構成シグナルとして機能することが明らかとなり、骨格筋損傷関連疾患の治療に応用できる可能性が示された。本研究は、中国東北師範大学の Xueqing Ba 博士のグループとの共同研究である。

D. MTH1 や OGG1 の欠損はアルツハイマー病モデルマウスの脳内での 8 オキソグアニンの蓄積増加をもたらし、同時にミクログリオシスの加速と不安関連行動の減少を伴う。

酸化ストレスはアルツハイマー病 (AD) の主要リスク因子の一つであり、AD 脳ではグアニンの酸化体である 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoG) の顕著な蓄積を認める。8-oxodeoxyguanosine triphosphatase (MTH1) および 8-oxoG DNA glycosylase (OGG1) は DNA 中 8-oxoG 蓄積を抑制する。App^{NL-G-F/NL-G-F} ノックイン AD モデルマウスにおいて MTH1 や OGG1 を欠損させると 6 ヶ月齢の時点で扁桃体における 8-oxoG 蓄積とミクログリオシス増加、そして不安関連行動の減少を認めた。この変化は 12 ヶ月齢になると小さくなった。神経細胞やアストロサイトは影響を受けていなかった。

業績目録

原著論文

1. Nakamura T., Koga-Ogawa Y., Fujimiya K., Chirifu M., Goto M., Ikemizu S., Nakabeppu Y., Yamagata Y. (Mar 2023)
Protonation states of Asp residues in the human Nudix hydrolase MTH1 contribute to its broad substrate recognition.
FEBS Letters. in press.
2. Okuzono S., Fujii F., Matsuhita Y., Setoyama D., Shinmyo Y., Taira R., Yonemoto K., Akamine S., Motomura Y., Sanefuji M., Sakurai T., Kawasaki H., Han K., Kato T.A., Torisu H., Kang D., Nakabeppu Y., Sakai Y., Ohga S. (Mar 2023)
Shank3a/b isoforms regulate the susceptibility to seizures and thalamocortical development in the early postnatal period of mice.
Neurosci Res. in press.
3. Zheng X., Zhang W., Hu Y., Zhao Z., Wu J., Zhang X., Hao F., Han J., Xu J., Hao W., Wang R., Tian M., Radak Z., Nakabeppu Y., Boldogh I., Ba X. (Feb 2023)
DNA repair byproduct 8-oxoguanine base promotes myoblast differentiation.
Redox Biol. in press.
4. Mizuno Y., Abolhassani N., Mazzei G., Saito T., Saido T.C., Yamasaki R., Kira J.I., Nakabeppu Y. (Apr 2022)
Deficiency of MTH1 and/or OGG1 increases the accumulation of 8-oxoguanine in the brain of the App^{NL-G-F/NL-G-F} knock-in mouse model of Alzheimer's disease, accompanied by accelerated microgliosis and reduced anxiety-like behavior.
Neurosci Res. 177:118-134.

学会発表

1. 土本 大介. (6/2, 2022)
マウスモデルを用いた早期乳児てんかん性脳症 EIEE35 の発症メカニズムの解明.
第64回日本小児神経学会企画シンポジウム1「発達性てんかん性脳症の分子病態に迫る」.