

MUTYH promotes oxidative microglial activation and inherited retinal degeneration

中武, 俊二

<https://hdl.handle.net/2324/1806919>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏名：中武俊二

論文名：MUTYH promotes oxidative microglial activation and inherited retinal degeneration

(ゲノム酸化損傷修復因子 MUTYH は酸化ストレス下でミクログリアを活性化させ網膜変性を促進する)

区分：甲

論文内容の要旨

酸化ストレスは、遺伝性難治性疾患である網膜色素変性 (retinitis pigmentosa: RP) を含む様々な神経変性疾患の病態に密接に関わっている。しかしながら、酸化ストレスが細胞レベルあるいは分子レベルでどのようなメカニズムで神経細胞死を引き起こすのかはほとんど明らかになっていない。本研究において我々は、RP モデルマウスである rd10 マウスを用いて、DNA 酸化損傷は MUTYH による塩基除去修復機構を介してミクログリアを活性化し、網膜炎症と変性を増悪させることを明らかにした。網膜変性早期では DNA 酸化損傷はミクログリアに蓄積し、DNA の一本鎖切断 (single-strand breaks: SSBs) とポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) の活性化を引き起こしていた。一方、Mutyh を欠失させた rd10 マウスではミクログリアにおける SSB の形成が抑制され、ミクログリアの活性化と視細胞死が抑制された。さらに Mutyh が欠失した初代培養ミクログリアでは、酸化ストレス刺激による炎症型ならびに細胞傷害型への極性変化が抑制された。すなわち、RP ならびに酸化ストレスが関連する神経変性疾患において、酸化によるミクログリア活性化を介在する MUTYH 依存性塩基除去修復経路は、病気の進行を抑制する新しい治療標的となりうる可能性が示された。