

8-Oxoguanine accumulation in aged female brain impairs neurogenesis in the dentate gyrus and major island of Calleja, causing sexually dimorphic phenotypes

春山, 直樹

<https://doi.org/10.15017/4059947>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : (C)2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

氏 名： 春山 直樹

論 文 名：8-Oxoguanine accumulation in aged female brain impairs neurogenesis in the dentate gyrus and major island of Calleja, causing sexually dimorphic phenotypes

(加齢雌マウスの脳に蓄積する 8-オキソグアニンは海馬歯状回と大カレハ島の神経新生を障害し性的二形性をきたす)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトを含む哺乳動物においては、8-oxo-dGTP 分解活性を有する MTH1 と 8-オキソグアニン DNA グリコシラーゼ活性を有する OGG1 が、ゲノム DNA への 8-オキソグアニンの蓄積を最小限にとどめている。我々は *Mth1/Ogg1* 二重欠損マウス (T0-DKO)、*Ogg1* 欠損マウス、ヒト MTH1 トランスジェニックマウス (hMTH1-Tg) を用いて加齢に関連する行動の変化と、脳内における 8-オキソグアニンの蓄積、神経新生について解析した。野生型マウスの自発運動量は加齢にともなって顕著に減少し、雌は一貫して雄より高い自発運動量を示した。この加齢にともなう運動量の減少は、雌の T0-DKO マウスで著しく抑制されたが、雄の T0-DKO マウスでは野生型マウスと変わらず、雌の hMTH1-Tg マウスで著明に促進された。中年期の T0-DKO 雌マウスでは長期記憶の想起に障害がみられた。中年期の T0-DKO 雌マウスの脳では、8-オキソグアニン蓄積が特に海馬歯状回、側脳室下帯、そして大カレハ島において核 DNA 中に顕著に増加した。中年期の T0-DKO 雌マウスでは、側脳室下帯と海馬歯状回における神経新生が重度に障害され、大カレハ島と海馬歯状回の萎縮をともなっていた。一方、ヒト MTH1 の発現は、側脳室下帯と海馬歯状回における 8-オキソグアニンの蓄積を効率よく抑制し、大カレハ島の過形成をともなっていた。これらの発見は、成体マウスでは側脳室下帯からの新生神経細胞が大カレハ島を維持していることを示し、雌マウスの神経前駆細胞の核 DNA 中における 8-オキソグアニンの蓄積の増加が、増殖時の 8-oxo-dGTP の核 DNA への取り込みに起因し、加齢に伴う神経前駆細胞の枯渇、行動の変化、そして認知機能の変化をきたすことを示している。