

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.

(別紙様式2)

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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中島 欽一 副査 九州大学 教授 吉良 潤一 副査 九州大学 教授 加藤 聖子

論文審査の結果の要旨

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。申請者らはMth1/Ogg1二重欠損マウス(TO-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TO-DKOマウスで著しく抑制されたが、雄のTO-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TO-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TO-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TO-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伴っていた。一方、hMTH1-Tgでは、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が観察された。これらの事実は、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の維持に関与していることを示しており、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と考えられた。

これらの結果は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験では、まず、論文の研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及び関連事項について種々の質問が成されたが、それに対しいずれも概ね適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。