

MUTYH Actively Contributes to Microglial Activation and Impaired Neurogenesis in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease

水野, 裕理

<https://hdl.handle.net/2324/4784489>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (c)2021 Yuri Mizuno et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License.



氏名： 水野 裕理

論文名： MUTYH Actively Contributes to Microglial Activation and Impaired Neurogenesis in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease

(MUTYHはアルツハイマー病の発病過程においてミクログリアの活性化と神経新生の障害に促進的に寄与する)

区分： 甲

論文内容の要旨

酸化ストレスは、大脳皮質の萎縮、アミロイド斑、神経原線維変化、そして神経脱落を病理学的特徴とするアルツハイマー病 (AD) の主要なリスク因子の一つである。8-オキソグアニンはAD脳内に高度に蓄積する主要な酸化塩基の一つで、神経変性を引き起こすことが知られている。哺乳類細胞中では、数個の酵素がDNA中の8-オキソグアニンの蓄積を低く保つために不可欠な役割を担っている。アデニンDNAグリコシラーゼ活性をもつMUTYHは、DNA中の8-オキソグアニンに対して挿入されたアデニンを除去する。MUTYHは、酸化条件下で神経障害やミクログリオシスを加速させることで、パーキンソン病、ハンチントン病やその他の神経変性疾患モデルマウスにおける神経変性過程に有害に作用することが報告されている。しかしながら、MUTYHがADの発病過程に関与しているか否かはまだ不明である。本研究では、ADの発病過程におけるMUTYHの関与を検討した。ヒトの剖検脳を用いた解析から、AD脳と非AD脳のいずれにおいても、ほとんどの海馬神経細胞とグリア細胞で多様なMUTYH転写産物や蛋白質が発現していることを明らかにした。さらに、APP蛋白質を過剰発現することなくヒト化した毒性アミロイドβを産生する*App*^{NL-G-F/NL-G-F} ノックインADモデルマウスにMUTYH欠損を導入し、行動、病理、遺伝子発現および神経新生に及ぼすMUTYH欠損の影響を解析した。MUTYHの欠損は、*App*^{NL-G-F/NL-G-F} マウスにおけるミクログリオシスを軽減するとともに記憶障害を改善した。遺伝子発現プロファイリングから、MUTYHはADの発病過程においてミクログリアの応答経路に関与し、疾患関連ミクログリアの食食活性に寄与することが強く示唆された。また、MUTYHの欠損が海馬神経新生の障害を回復させ、さらに記憶障害も改善することを見出した。結論として、非AD患者と同様にAD患者の海馬にも発現しているMUTYHは、ADの発症前段階において神経新生の低下をともなってミクログリオシスを誘導することで記憶障害に促進的に寄与し、さらにMUTYH欠損が顕著なADの発病抑制をもたらすことから、MUTYHはADの新たな治療標的と考えられる