

**マウスの行動の性差は活性酸素^{※1}による酸化ヌクレオチドの蓄積が原因である
—男女それぞれの特性に注目した病気の予防や治療法の開発に期待—**

動物の脳機能や行動には性差がありますが、その原因やメカニズムはよくわかっていません。九州大学生体防御医学研究所の中別府雄作主幹教授と春山直樹大学院生（現九州大学病院 医員）らの研究グループは、ゲノムへの酸化塩基 8-オキソグアニン（8-oxoG）^{※2}の蓄積を防ぐ 8-oxo-dGTP^{※3}分解酵素（MTH1）と 8-oxo DNA グリコシラーゼ（OGG1）の両者を欠損する TO-DKO マウスと野生型マウスを用いて、その行動や認知機能^{※4}への加齢の影響を雌雄のマウスで比較解析しました。その結果、野生型マウスでは雌が生涯を通して雄よりも2倍程度高い自発運動^{※5}量を示し、雌雄マウスともに性成熟後は加齢にともなって活動量が低下することがわかりました。ところが、TO-DKO 雌マウスでは中・老年期でも自発運動^{※6}量が高いレベルのまま維持されていました。詳細な解析から、MTH1^{※6}と OGG1^{※7}が欠損すると野生型マウスと比べて雌マウスにおいてのみ海馬と側脳室下帯^{※8}の神経前駆細胞^{※9}の核ゲノムに 8-oxoG が蓄積し、新生神経細胞がアポトーシス^{※10}に陥ることを発見しました。側脳室下帯で生まれた新生神経細胞は脳内を移動して自発運動を抑制する脳の特定部位（大カレハ島）へ供給されますが、TO-DKO 雌マウスではこの大カレハ島^{※11}が顕著に萎縮し、自発運動量が高いレベルのまま維持されていました。また、TO-DKO 雌マウスでは海馬歯状回^{※12}も萎縮し、軽度の認知機能障害が認められました。一方、ヒト MTH1 を雌マウスで高発現させると、8-oxoG の蓄積が抑制されて活動量が低下することから、ヌクレオチドプール^{※13}中の dGTP^{※14}が酸化されて生じた 8-oxo-dGTP が神経前駆細胞のゲノムに取り込まれ、アポトーシスを引き起こすことが明らかになりました。これらの結果は、雌マウスの神経前駆細胞にはそのヌクレオチドプール中の dGTP が酸化されやすい細胞内環境が存在することを示しています。しかし、そのような環境下でも MTH1 と OGG1 が神経前駆細胞のゲノムに 8-oxoG が高度に蓄積するのを抑えることで正常な脳機能が維持されていることがわかりました。本研究は日本学術振興会科学研究費(22221004, 15K15085, 17H013914)の支援を受けて行われ、2019年4月23日に Progress in Neurobiology 誌に Online 公開されました。

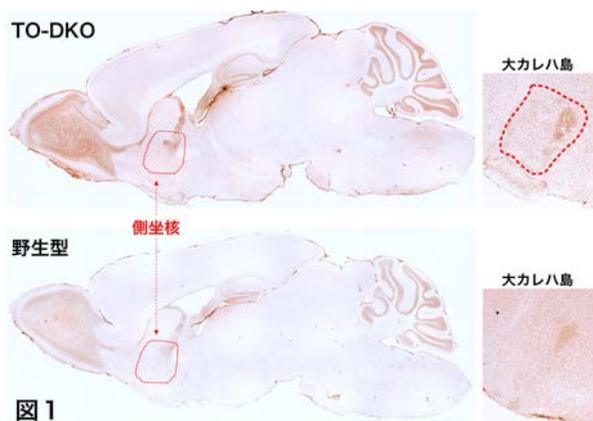


図1

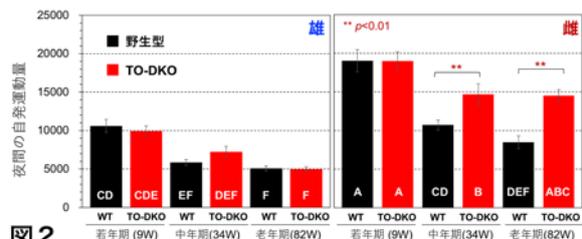


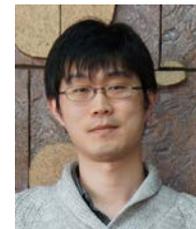
図2

(図1) TO-DKO 雌マウスの神経前駆細胞は核のゲノム中に 8-oxoG (茶色) を高度に蓄積する。側脳室下帯で生まれた神経細胞は側坐核^{※15} 近傍の大カレハ島へ移動し、自発運動を抑制的に制御する。
(図2) TO-DKO 雌マウスは活動性が高い。

研究者からひとこと：女性うつ病やアルツハイマー病などの発症頻度が男性よりも高いことが知られていますが、その理由の1つとしてゲノムの酸化損傷やその修復・防御系の関与が示唆されます。今回の知見から、男女それぞれの特性に注目した病気の予防や治療法の開発が期待されます。



中別府 主幹教授



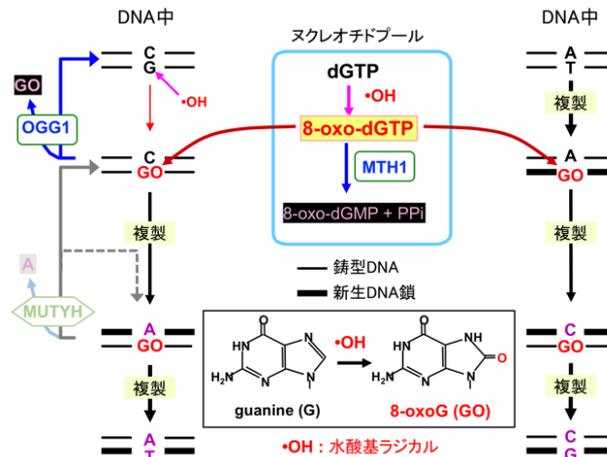
春山 大学院生

【お問い合わせ】 生体防御医学研究所 主幹教授 中別府 雄作(ナカベツ ユウサク)

Tel:092-642-6800 Fax:092-642-6719 E-mail:yusaku@bioreg.kyushu-u.ac.jp

【背景】

ゲノム中の 8-oxoG の蓄積を低いレベルに抑えるために、ヒトを含む哺乳動物の細胞は2つの酵素、MTH1とOGG1を備えています(右図)。MTH1 は、ヌクレオチドプール中に生成された 8-oxo-dGTP を 8-oxo-dGMP とピロリン酸に加水分解し、複製の際に DNA に 8-oxo-dGTP が取り込まれるのを回避します。8-oxoG DNA グリコシラーゼ活性を有する OGG1 は、DNA 中でシトシンに対合した 8-oxoG を切り出し、塩基除去修復を開始します。ヒトおよびマウスでは、MTH1 および OGG1 タンパク質が



ともに、脳全体の神経細胞、特に大脳皮質、海馬、視床下部などの領域において高度に発現しています。私たちは、さまざまな神経変性疾患を有する患者さんの脳において、MTH1 および OGG1 の発現の変化を見出し、MTH1 および OGG1 が神経細胞における 8-oxoG 蓄積を抑制することによって神経機能を維持する上で重要な役割を果たすことを報告してきました。MTH1 や OGG1 を欠損しているマウスは、酸化ストレスで誘発される神経変性に対する脆弱性が亢進しています。さらに、ヒト MTH1 (hMTH1) タンパク質を発現するトランスジェニック (hMTH1-Tg) マウスは、野生型マウスに比べて酸化ストレス下での脳組織における 8-oxoG の蓄積が低く、神経変性に抵抗性を示します。

【用語解説】

- ※1 活性酸素：電子によって酸素が還元されると、スーパーオキシドアニオン、過酸化水素または水酸基ラジカルなどの反応性の高い酸素分子種が生成されます。これらを活性酸素と呼びます。
- ※2 8-オキソグアニン：全ての核酸塩基の中でグアニンは活性酸素によってもっとも酸化されやすく、その酸化体は8-オキソグアニン (8-oxoG) と呼ばれています。8-oxoG はシトシンに加えてアデニンと塩基対を形成する性質をもつため、ゲノムに蓄積すると突然変異や細胞死の原因となります。
- ※3 8-oxo-dGTP：8-オキソ-デオキシグアノシン三リン酸、dGTP が活性酸素で酸化されたもの。DNA 合成時に鋳型 DNA のアデニンにも対合して取り込まれます。
- ※4 認知機能：記憶、思考、理解、計算、学習、言語、判断などの知的な能力を指します。
- ※5 自発運動：動物の自発運動は、環境条件および時刻によって変化します。通常マウスでは、飼育ケージでの自発運動は夜間によく観察され、昼間は眠っていることが多いので、低下します。また、加齢とともに低下することも知られています。
- ※6 MTH1：8-oxo-dGTP を 8-oxo-dGMP (8-オキソ-デオキシグアノシン-リン酸) とピロリン酸に分解する酵素です。
- ※7 OGG1：DNA 中でシトシンと対合した 8-oxoG を切り出す 8-oxoG DNA グリコシラーゼ活性を有する DNA 修復酵素です。
- ※8 側脳室下帯：脳室壁に沿って存在する脳室下帯には神経幹細胞が存在し、生涯にわたって新しい神経細胞が生まれ、脳の複数の領域に供給されています。
- ※9 神経前駆細胞：増殖・分化刺激を受けた神経幹細胞から生まれる神経細胞になる運命が決まった細胞

- ※10 アポトーシス：ダメージを受けた細胞を排除するためのプログラムされた細胞死の1つです。タンパク切断酵素のカスパーゼやDNA分解酵素が活性化されることが分かっています。
- ※11 大カレハ島：D3 ドパミン受容体を発現する小型の抑制性神経細胞の集団です。行動を制御すると言われてはいますが、詳しい働きは分かっていません。
- ※12 海馬歯状回：歯状回は、海馬の一領域で、学習・記憶などの認知機能との関連のほか、近年は精神疾患との関連で注目されています。歯状回では、生涯にわたって新しい神経細胞が生まれることが知られています。
- ※13 ヌクレオチドプール：DNAやRNAは4種類から5種類のヌクレオシド三リン酸が重合して合成されますが、遊離のヌクレオシド三リン酸が存在する細胞内の場所を指します。核や細胞質、ミトコンドリアに存在します。ヌクレオチドは、ヌクレオシドにリン酸基が結合したものを指します。
- ※14 dGTP：デオキシグアノシン三リン酸、DNA合成の基質の1つで、活性酸素で最も酸化されやすいヌクレオチドです。
- ※15 側坐核：前脳に存在する神経細胞の集団です。報酬、快感、嗜癖、恐怖などに重要な役割を果たすと考えられています。この中に大カレハ島が存在します。

【論文情報】

雑誌名：Progress in Neurobiology

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

著者名：Naoki Haruyama, Kunihiko Sakumi, Atsuhisa Katogi, Daisuke Tsuchimoto, Gabriele De Luca, Margherita Bignami, Yusaku Nakabeppu

D O I:10.1016/j.pneurobio.2019.04.002