



8-オキシグアニン（DNAの酸化体）の蓄積が神経突起の変性を引き起こすことを発見 —アルツハイマー病などの神経変性メカニズムの一端が明らかに—

概要

老化とともに発症頻度が急激に上昇するアルツハイマー病をはじめとする認知症における神経変性の原因の1つとして、酸化ストレスが注目されています。しかし、なぜ酸化ストレスが神経変性を引き起こすのか、その分子メカニズムは明らかにされていません。

九州大学生体防御医学研究所の中別府雄作主幹教授らの研究グループは、DNA塩基の主要な酸化体である8-オキシグアニン（8-oxoG）に注目し、そのDNAへの蓄積が神経細胞に及ぼす影響を詳細に解析しました。ヌクレオチドプール（※1）に蓄積した8-oxo-dGTP（※2）を分解排除するMTH1（※3）とDNA中に蓄積した8-oxoGを除去修復するOGG1（※4）の2つの酵素を欠損する成体マウスの脳から大脳皮質の神経細胞を取り出し、抗酸化剤の存在下、非存在下で培養し、神経細胞の神経突起の生成やミトコンドリア機能に注目して解析しました。その結果、MTH1とOGG1を欠損した神経細胞は抗酸化剤のない条件で培養すると、ミトコンドリアDNAに8-oxoGが多量に蓄積され、ミトコンドリア機能障害に陥り、さらに神経突起の生成が顕著に低下することを発見しました。すなわち、酸化ストレス下では、神経細胞のミトコンドリアDNAに8-oxoGが蓄積し、神経突起生成が障害されることが、神経変性の引き金になると考えられます。本研究成果により、抗酸化剤に加えてMTH1とOGG1の発現や機能亢進をもたらす化合物が神経変性の治療薬となる可能性が示唆されます。

本研究成果は、2016年2月25日（木）午前10時（英国時間）に英国科学雑誌「Scientific Reports」オンライン版に掲載されました。

背景

現在、我が国では500万人前後の人々が認知症に苦しんでおり、この数は高齢者人口の急速な増加により、2050年までに1,000万人を超えると予想されています。予防、早期治療を含めた総合的な対策を講じてこの老年期認知症の増加に歯止めをかけることは、わが国の医療行政における焦眉の課題です。

最近の研究から、老化とともに亢進する酸化ストレスがアルツハイマー病を含む認知症における神経変性を引き起こす原因の1つとして注目されていますが、どのようなメカニズムで神経変性を引き起こすのか、その分子メカニズムは明らかにされていません。

本研究グループはこれまで、酸化ストレスにさらされたDNAやヌクレオチドの酸化体の中で、グアニン塩基の酸化体、8-オキシグアニン（8-oxoG）が細胞の核やミトコンドリアDNAに蓄積すると、突然変異を引き起こすことで発がんを、また細胞死を誘発することで神経変性を引き起こすことを明らかにしてきました（[2014年4月14日プレスリリース](#)、[2012年12月3日プレスリリース](#)参照）。

また、この研究過程で、ヌクレオチドプールに蓄積した8-オキシデオキシグアノシン三リン酸（8-oxo-dGTP）を分解する酵素であるMTH1と、DNA中に蓄積した8-oxoGを除去修復する酵素であるOGG1を発見し、その遺伝子欠損マウスを樹立し、発がんや神経変性の研究を進めてきました。その結果、MTH1とOGG1が協調して酸化ストレス下での核やミトコンドリアDNAへの8-oxoGの蓄積を効率よく防いでいることを明らかにしました。一方で、アルツハイマー病を始めとする神経変性疾患患者の剖検脳の解析から、8-oxoGの多量な蓄積とともにMTH1とOGG1の顕著な発現の低下を報告してきました。

近年になって、OGG1の遺伝子変異型がアルツハイマー病の危険因子となることも報告されています。研究グループは、MTH1とOGG1の2つの遺伝子を同時に欠損した二重遺伝子欠損マウス（TO-DKOマウス）を作製し、このDKOマウスが酸化ストレスの亢進によって神経変性を引き起こすことを報告しました。このDKOマウスでは、神経細胞のミトコンドリアDNAに8-oxoGの蓄積が増加していることから、ミトコンドリアDNAに蓄積した8-oxoGが神経変性を引き起こす可能性があります。

■内 容

研究グループは、まず、野生型マウスと、MTH1 と OGG1 の 2 つの遺伝子を同時に欠損した二重遺伝子欠損マウス (TO-DKO マウス) の大脳における MTH1 及び OGG1 の発現を観察し、野生型マウスの大脳皮質や海馬の神経細胞で発現されていることを確認しました。

次に、野生型マウスと TO-DKO マウスの大脳皮質から単離した神経細胞の神経突起生成過程におけるミトコンドリア機能不全とその MTH1/OGG1 による抑制に注目して解析しました。野生型と DKO の成体マウスから大脳皮質神経細胞を単離し、抗酸化剤 (※5) の存在下と非存在下に 2~5 日間維持培養し、神経突起生成の程度を検討しました。抗酸化剤存在下では、TO-DKO 神経細胞も野生型神経細胞と同様に高度に伸長・分枝した神経突起を生成しました。しかしながら、抗酸化剤非存在下では野生型神経細胞ではほとんど変化がなかったのに比べ、TO-DKO 神経細胞のミトコンドリアでは、活性酸素 (※6) の生成が亢進し、ミトコンドリア DNA に 8-oxoG が多量に蓄積してミトコンドリア機能不全に陥ることが明らかになりました。この DKO マウス由来の神経細胞においては、神経突起の伸長・分枝も野生型に比べると著しく貧弱でした。以上の結果より、MTH1 と OGG1 は、酸化ストレス下では神経突起生成に不可欠であることが明らかになりました。

アルツハイマー病患者の脳においては、8-oxoG の DNA への蓄積を防ぐ MTH1 と OGG1 の発現が低下し、さらに神経細胞のミトコンドリア DNA に 8-oxoG が多量に蓄積していることが報告されています。今回の研究成果により、神経細胞のミトコンドリア DNA に 8-oxoG が蓄積すると、ミトコンドリア機能が障害されるため、ミトコンドリアは神経突起の生成とその維持に不可欠なエネルギーを供給できなくなることがわかりました。このような状況では、神経突起が維持されずに変性が進み、認知機能障害を引き起こす可能性が示唆されます。

■効 果

今回の知見は、アルツハイマー病を始めとする酸化ストレスが関与する神経変性発症の病理学に新たな分子機構を提案するものであり、神経変性疾患の予防および治療のための新たな戦略を開発するのに役立つ新規の分子標的を提供するものです。

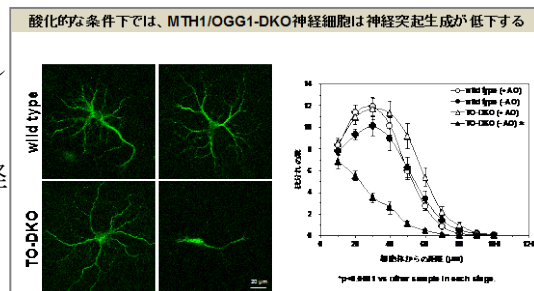
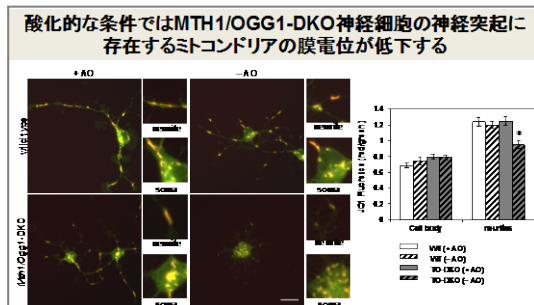
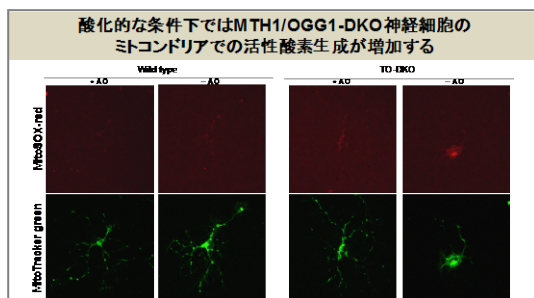
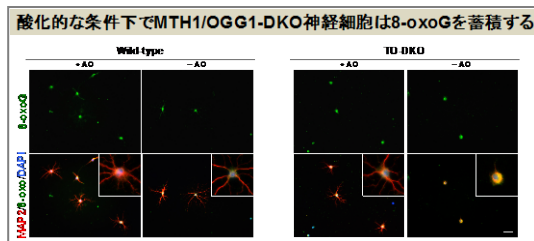
■今後の展開

今回の研究結果により、アルツハイマー病モデルマウスに MTH1/OGG1-DKO を導入すると神経突起の変性からミクログリアの活性化、そして神経細胞の脱落へ至る過程が亢進している可能性が強く示唆されました。逆に、MTH1 や OGG1 発現の促進はアルツハイマー病の進展を遅延、抑制する可能性が示されたことから、今後は動物モデルを使った更なる解析を予定しています。

■掲載論文

題目：8-Oxoguanine accumulation in mitochondrial DNA causes mitochondrial dysfunction and impairs neurogenesis in cultured adult mouse cortical neurons under oxidative conditions.

著者：Julio Leon, Kunihiko Sakumi, Erika Castillo, Zijing Sheng, Sugako Oka, Yusaku Nakabeppu
雑誌名：Scientific Reports



【用語解説】

(※1) **ヌクレオチドプール** : DNA と RNA の前駆体、さらにシグナル伝達、エネルギー伝達、代謝制御などの調節因子として機能する遊離ヌクレオチドの供給源。

(※2) **8-oxo-dGTP** : ヌクレオチドプール中に存在する正常な DNA の前駆体であるデオキシグアノシン三リン酸 (dGTP) が酸化されて生じたもの。

(※3) **MTH1** : ヌクレオチドプールに溜まった 8-oxo-dGTP を分解する酵素 (ヌクレオチドプール浄化酵素)。

(※4) **OGG1** : DNA 中に溜まった 8-oxoG を切り出す修復酵素 (8-oxoG DNA グリコシラーゼ)。

(※5) **抗酸化剤** : 培地中の活性酸素を分解するために、スーパーオキシドディスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオン、ビタミン E、ビタミン E アセテートを抗酸化剤として培地に加えた。

(※6) **活性酸素** : 酸化力の強い酸素 (スーパーオキシド、過酸化水素、水酸基ラジカルなど)。酸素呼吸の過程で必然的に発生するほか、生体防御のために生物が能動的に産生するもの、その他様々な要因により発生する。

【お問い合わせ】

生体防御医学研究所 主幹教授

中別府 雄作 (なかべつぷ ゆうさく)

電話 : 092-642-6800

FAX : 092-642-6791

Mail : yusaku@bioreg.kyushu-u.ac.jp