

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01391

研究課題名(和文) 活性酸素による脳機能障害とその防御機構の解明

研究課題名(英文) Investigation of brain damage caused by reactive oxygen species and its defense mechanisms

研究代表者

中別府 雄作 (Yusaku, Nakabeppu)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：30180350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,500,000円

研究成果の概要(和文)：マウスでは雌特異的に神経前駆細胞に8-oxoGが蓄積し、MTH1とOGG1の二重欠損が認知障害と行動異常の性的二形性を引き起こすことを明らかにした。アルツハイマー病(AD)モデルマウスを用いて、MTH1・OGG1二重欠損がミクログリオシスと神経細胞脱落を誘発して認知障害を増悪すること、二型糖尿病が脳内の8-oxoGとアミロイドの蓄積の増加を引き起こして認知障害を増悪することを明らかにした。さらに、アミロイドが神経炎症応答に際して酸化ストレスを亢進させ、MTH1、OGG1、MUTYHの欠損は8-oxoGのゲノム蓄積と遺伝子発現の変化を通して、AD病態を修飾することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性はうつ病やアルツハイマー病(AD)などの発症頻度が男性よりも高いことから、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る。MTH1とOGG1の欠損により8-oxoGが脳ゲノムに蓄積するとミクログリオシスの悪循環を引き起こすだけでなく、アミロイド蓄積を抑制するトランスサイレチンなど神経保護因子の発現低下をもたらすために、重篤な神経変性と認知障害を引き起こすことが明らかになった。孤発性のAD患者の脳ではMTH1とOGG1の発現低下が顕著なことから、活性酸素ストレスによる核酸の酸化とその防御機構に注目する新しいアプローチで認知症予防と治療法の開発を検討することが求められる。

研究成果の概要(英文)：In mice, female-specific accumulation of 8-oxoG in neural progenitor cells revealed that double deficiency of MTH1 and OGG1 causes sexual dimorphism of cognitive impairment and behavioral abnormalities. Using Alzheimer's disease (AD) model mice, we demonstrated that double deficiency of MTH1 and OGG1 induces microgliosis and neuronal loss and thus exacerbates cognitive impairment, and that type 2 diabetes increases accumulation of 8-oxoG and amyloid in the brain, thereby aggravating cognitive impairment. Furthermore, we have shown that amyloid increases oxidative stress during neuroinflammatory response, and that deficiency of either MTH1, OGG1 and MUTYH modifies AD pathology through genomic accumulation of 8-oxoG and altered gene expression.

研究分野：病態神経科学

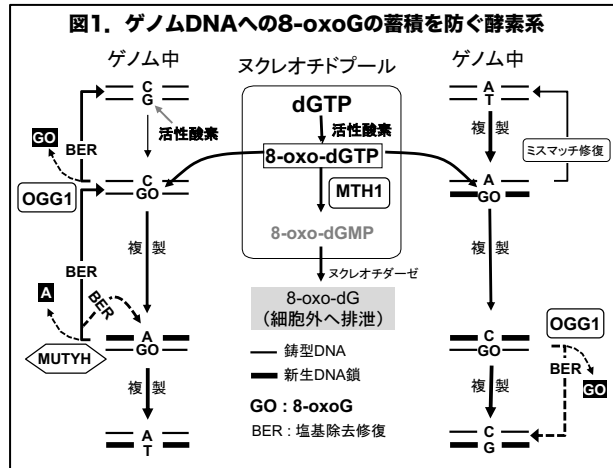
キーワード：活性酸素 8-オキソグアニン 神経炎症応答 ミクログリオシス 神経細胞死 アルツハイマー病  
加齢 神経新生

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトや動物の組織では電子伝達やシグナル伝達、生体防御反応に際して産生される活性酸素により、脂質、タンパク質、炭水化物および核酸などが酸化され、さまざまな酸化物が蓄積する。すべての核酸塩基の中でグアニン (G) が最も酸化されやすく、8-オキソ-7,8-ジヒドログアニン (8-oxoG) を生じるが、8-oxoG はヌクレオチドプールや DNA 中に存在する主要な酸化塩基である。8-oxoG はシトシン (C) に加えてアデニン (A) ととも塩基対を形成できるため、DNA 中に蓄積すると突然変異や細胞死の原因となる。DNA 中の  $10^6$  個のグアニンあたり 1 個前後と低い 8-oxoG レベルを維持するために、ヒトや動物の細胞は 3 つの酵素、MTH1 と OGG1、そして MUTYH を備えている (図 1)。MTH1 は、ヌクレオチドプール中に生成された 8-オキソ-2'-デオキシグアノシン三リン酸 (8-oxo-dGTP) を 8-oxo-dGMP に加水分解し、DNA 複製の際に 8-oxo-dGTP が取り込まれるのを阻止する。8-oxo-dGTP は鋳型 DNA のアデニンとも対合するために、A:T→C:G トランスポージョン変異の原因となる。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する。DNA 中の 8-oxoG は、複製に際してシトシンと同程度にアデニンと対合するために、G:C→T:A トランスポージョン変異を引き起こすが、MUTYH はアデニン DNA グリコシラーゼ活性を有し、このアデニンを切り出し、塩基除去修復を開始する<sup>①</sup>。

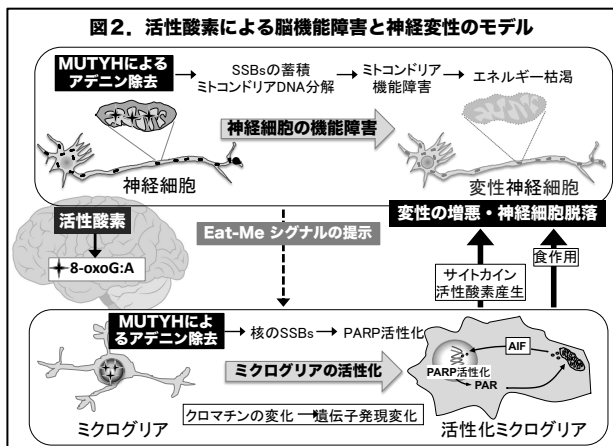


我々は、剖検脳の解析からアルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) など老化に伴う神経変性疾患患者の脳組織では 8-oxoG が高度に蓄積するとともに、MTH1、OGG1、MUTYH の発現が顕著に変化していることを明らかにした。MTH1 と OGG1 は、脳組織における 8-oxoG の蓄積を抑制することで、脳機能の維持に重要な役割を果たすことが示唆される。実際、MTH1 や OGG1 を欠損しているマウスは酸化ストレスで誘発される神経変性に感受性が高く、ヒト MTH1 (hMTH1) を強制発現したトランスジェニック (hMTH1-Tg) マウスは、野生型マウスに比べて酸化ストレス下での脳組織における 8-oxoG の蓄積が少なく、神経変性に抵抗性を示す<sup>①,②</sup>。

我々は、AD 患者脳がインスリン産生の低下とインスリン・シグナリングの不全、すなわち「脳の糖尿病状態」を示すことを発見し、AD 脳は糖代謝障害によりミトコンドリア機能障害とエネルギー枯渇に陥り、これが活性酸素レベルの亢進につながることを報告した<sup>③,④,⑤</sup>。さまざまな酸化ストレスを負荷した神経変性疾患モデルマウスの解析から、変性神経組織では「神経細胞のミトコンドリア DNA」と「ミクログリアの核 DNA」に 8-oxoG が顕著に蓄積するが、MTH1 と OGG1 が協調的に作用してこの蓄積を低いレベルに抑え、神経変性を抑制していることを明らかにした。一方で、細胞核やミトコンドリアの DNA に 8-oxoG が高度に蓄積すると MUTYH によるアデニンの除去修復反応に依存してプログラム細胞死が誘導されることを見出し、その制御機構を明らかにしてきた<sup>①,⑤</sup>。

MTH1 欠損および hMTH1-Tg マウスの解析から、神経変性過程で神経細胞とミクログリアの DNA に蓄積した 8-oxoG は、主に 8-oxo-dGTP が DNA 複製中に取り込まれたもの由来であることが明らかになった。神経細胞は分裂を終了しており核 DNA は複製されないが、ミトコンドリア DNA は常時複製しており、酸化ストレスが亢進するとミトコンドリア DNA に選択的に 8-oxoG が蓄積する。一方、ミクログリアは神経変性に伴い活性化され分裂増殖するために、8-oxoG が主に核 DNA に蓄積する。我々はさらに、酸化ストレスが誘発する神経細胞の機能障害とミクログリアの活性化が MUTYH の欠損によりそれぞれ顕著に抑制・改善されることを発見した<sup>①</sup>。

酸化ストレスに曝された脳では、神経細胞のミトコンドリア DNA に「8-oxoG:A」ミスマッチが蓄積するため MUTYH による除去修復により新生鎖 DNA の一本鎖切断 (SSBs) が蓄積し、ミトコンドリア DNA が分解されミトコンドリア機能障害を引き起こす (図 2 上段)。その結果、神経細胞はエネルギー枯渇に陥り、神経突起などの変性を伴う「神経細胞機能障害」が進行する。一方、変性神経細胞から放出される Eat-me シグナルなどによりミクログリアの増殖が誘導されると、その核 DNA に「8-oxoG:A」ミスマッチが蓄積し、MUTYH による修復反応によって SSBs が蓄積する。この SSBs 蓄積によりポリ ADP リボースポリメラーゼ (PARP) の活性化とポリ ADP リボース (PAR) の蓄積、アポトーシス誘導因子 (AIF)



が活性化される（図2下段）<sup>①,⑤</sup>。活性化ミクログリアはその貪食作用により正常な神経細胞も貪食し、広汎な神経細胞脱落を引き起こすことで神経変性を著しく増悪させると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、活性酸素による脳機能障害において8-oxoGが神経変性を引き起こす分子メカニズムを明らかにし、さらにその防御と病態の進展におけるMTH1、OGG1、MUTYHの意義を解明することを目的として、4つのテーマを設定した。まず、(1) MTH1とOGG1の二重欠損マウス (*Mth1*•*Ogg1*-DKO) およびhMTH1-Tgマウスを用いて、加齢に伴う脳内の8-oxoGの蓄積がマウスの行動と脳機能に及ぼす影響と脳の分子病態を野生型マウスと比較して詳細を検討した。次に、(2) 神経変性モデルマウスとして、アミロイドβ (Aβ) 蓄積と神経原線維変化 (NFT) の両者を再現したADモデルマウス (3xTg-AD) にMTH1とOGG1の二重欠損 (*Mth1*•*Ogg1*-DKO) を導入し、8-oxoGの蓄積がADの病態や行動に及ぼす影響に注目して解析を行なった。

二型糖尿病は、脳内の酸化ストレスの亢進を伴ってAD発症を促進する危険因子として作用することが報告されている。そこで、(3) 二型糖尿病によるAD発症の促進をマウスモデルで再現し、さらにそのメカニズムを明らかにするために、遅発性のAβ蓄積により軽度のAD病態を示す *App*<sup>NLF</sup> ノックインマウスを用いて、高脂肪食投与による二型糖尿病発症とそのAD病態への影響、特に8-oxoGのゲノム蓄積に注目した解析を行なった。最後に、(4) Aβによって引き起こされる神経炎症応答とAD病態に、酸化ストレスがどのように関与するのかを明らかにするために、高度な病原性Aβの蓄積により早発性の神経炎症を伴うAD病態を再現した *App*<sup>NLGF</sup> ノックインマウスにMTH1、OGG1、MUTYHの単独および二重欠損を導入し、8-oxoGのゲノム蓄積が脳内の遺伝子発現やAD病態や行動に及ぼす影響に注目して解析した。

## 3. 研究の方法

*Mth1*-KO、*Ogg1*-KO、*Mutyh*-KOマウスは当教室で樹立されたものを用いた。hMTH1-Tgホモ接合 (hMTH1-Tg-H) マウスは、イタリア高等衛生研究所の Margherita Bignami 博士から供与されたものである<sup>②</sup>。マウス *Psen1* 遺伝子に I145V/M146V 変異をノックインし、*APP*<sup>Swe</sup> と *MAPT*<sup>P301L</sup> トランスジーンを導入した 3xTg-AD ホモ接合 (ADH) マウスは<sup>③</sup>、米国カリフォルニア大学 Irvine 校 Frank M. LaFerla 博士から供与された。ADH マウスでは、正常な配列を持つヒト型Aβが高度に生成され、さらに変異型タウ (MAPT<sup>P301L</sup>) タンパク質が高度に発現するために神経原線維変化 (NFT) を生じることが報告されている。このADHマウスと *Mth1*-KO と *Ogg1*-KO マウスを交配し、トランスジーンおよびMTH1とOGG1の欠損を持たない野生型マウス、ホモ接合性の *Psen1*<sup>M146V</sup> と *APP*<sup>Swe</sup>、*MAPT*<sup>P301L</sup> トランスジーンを有し、正常な *Mth1* と *Ogg1* 遺伝子を持つ ADH/WT マウス、ホモ接合性の *Psen1*<sup>M146V</sup> と *APP*<sup>Swe</sup>、*MAPT*<sup>P301L</sup> トランスジーンに加えて *Mth1*-KO と *Ogg1*-KO をホモ接合性に持つ ADH/TO-DKO マウスを樹立した。マウス *App* 遺伝子のAβコード配列をヒトのAβ配列と同一化し、3つの病原性変異 (Swedish [KM670/671NL]、Arctic [E618G]、Beyreuther/Iberian [I716F]) のうち、2つをノックインした *App*<sup>NLF</sup> と3つをノックインした *App*<sup>NLGF</sup> マウスは<sup>④</sup>、理化学研究所脳神経科学研究センターの西道隆臣博士から供与を受けた。正常な配列を持つヒト型Aβを高度に生成する *App*<sup>NLF</sup> ノックインマウスと野生型マウスを用いて、高脂肪食給餌による二型糖尿病モデルを作成した。さらにArctic変異を持つ病原性ヒト型Aβを高度に生成する *App*<sup>NLGF</sup> ノックインマウスと *Mth1*-KO、*Ogg1*-KO、*Mutyh*-KO マウスの交配により、野生型マウス、*Ogg1*-KO、*Mth1*-KO、*Mutyh*-KO、*Mth1*•*Ogg1*-DKO (TO-DKO)、*Ogg1*•*Mutyh*-DKO (OY-DKO)、*App*<sup>NLGF</sup>、*App*<sup>NLGF</sup>/*Ogg1*-KO、*App*<sup>NLGF</sup>/*Mth1*-KO、*App*<sup>NLGF</sup>/*Mutyh*-KO、*App*<sup>NLGF</sup>/OY-DKO、*App*<sup>NLGF</sup>/TO-DKO マウスを樹立し、実験に用いた。

## 4. 研究成果

(1) 加齢に伴う脳内の8-oxoGの蓄積がマウスの行動と脳機能に及ぼす影響と脳の分子病態

野生型マウスではホームケージ内での自発運動量が加齢とともに有意に低下したが、雌マウスは雄マウスよりも常に高い自発運動量を示した。この加齢に伴う自発運動量の低下は雌の *Mth1*•*Ogg1*-DKO (TO-DKO) マウスではほとんど認められず、逆に雌のhMTH1-Tgマウスではその低下が加速された。さらに、中年のTO-DKO雌マウスは野生型マウスと比較して長期記憶の想起能が低下しており、軽度の認知障害が認められた。雄マウスではこのような違いは全く認められないことから、TO-DKOマウスは性的二形性を示すことが明らかになった。中年のTO-DKO雌マウスの海馬歯状回、脳室下帯、および大カレハ島では、野生型マウスに比べて核DNA中の8-oxoGの蓄積が顕著に増加していた。また、中年のTO-DKO雌マウスでは、脳室下帯と海馬歯状回における神経新生が著しく低下し、海馬歯状回と大カレハ島の萎縮が顕著であった。逆に、hMTH1-Tgマウスでは、脳室下帯および海馬歯状回の両方において8-oxoGの蓄積が効率よく抑制され、海馬歯状回と大カレハ島の過形成を認めた。これらの知見は、成体雌マウスの脳においては脳室下帯からの新生神経細胞がGABA作動性の抑制性神経細胞からなる大カレハ島の維持に不可欠で、その萎縮が自発運動量の制御不全に関わることを示している。また、海馬歯状回への新生神経細胞の供給により認知機能が維持されていることも確認された<sup>⑤</sup>。

(2) ADHマウスにおけるMTH1とOGG1の二重欠損がもたらす8-oxoGの蓄積の亢進とAD病態への影響

ADH/WT マウスは、生後 6 ヶ月から 12 ヶ月齢にかけてモリス水迷路試験での記憶能の低下が顕著になる<sup>④</sup>。そこで、MTH1 と OGG1 の二重欠損 (TO-DKO) が AD の病態を加速するかどうかを明らかにするために、4~5 ヶ月齢の野生型、ADH/WT、ADH/TO-DKO マウスを用いてモリス水迷路試験を行った。ADH/WT マウスは野生型と同じ記憶能を示したが、ADH/TO-DKO マウスでは ADH/WT に比べて著しく低下しており、MTH1 と OGG1 の二重欠損が認知障害を増悪することが明らかになった。

次に、ADH/WT と ADH/TO-DKO マウスの脳病理を比較解析した。ADH/WT マウスでは老化に伴い脳における A $\beta$ 蓄積を認めたが、神経細胞脱落や神経変性は認められなかった。ところが、ADH/TO-DKO 脳では大脳皮質と海馬で神経変性と神経細胞密度の低下を認めた。また、ADH/TO-DKO の大脳皮質と海馬でアポトーシス細胞を認めた。ADH/TO-DKO 脳においては、大脳皮質および海馬で細胞内 A $\beta$  のレベルが ADH/WT 脳に比べて有意に増加していることが確認されたが、A $\beta$ プラーク、すなわち老人斑の形成は明らかではなかった。

ADH/WT 脳に比べて ADH/TO-DKO 脳では核 DNA 中の 8-oxoG レベルが有意に増加し、大脳皮質と海馬で特に高いことが明らかになった。ADH/TO-DKO 脳では、大脳皮質においてミトコンドリア DNA 中の 8-oxoG レベルが ADH/WT 脳に比べて増加していたが、海馬では増加は見られなかった。以上より、MTH1 と OGG1 の二重欠損は大脳皮質と海馬の核 DNA 中の 8-oxoG の蓄積を増加させることで、細胞内 A $\beta$  の蓄積の増加と神経細胞脱落を誘発して AD 病態の進行を加速し、認知障害を増悪することが明らかになった。

ADH/TO-DKO マウスの大脳皮質と海馬では、ADH/WT マウスと異なり、顕著なミクログリオーシスが認められた。さらに、ADH/TO-DKO 脳では、大脳皮質のミクログリアの核における 8-oxoG の蓄積が増加していることが確認された。ミクログリアの活性化を阻害するミノサイクリンを投与したところ、ADH/TO-DKO マウスの大脳皮質と海馬では、活性化ミクログリアが対照と比較して顕著に減少した。大脳皮質と海馬で認められた核 DNA 中の 8-oxoG の蓄積もミノサイクリン投与群では著しく減少していた。ミノサイクリンを投与した ADH/TO-DKO マウスの大脳皮質と海馬では、神経変性が低下しており、ミクログリオーシスを抑制することで MTH1 と OGG1 の二重欠損が誘発した神経変性が改善されることが明らかになった。ADH/TO-DKO の大脳皮質においては PAR がミクログリアの核に高度に蓄積していたが、ミノサイクリン投与群では核内に PAR を蓄積したミクログリアの数が顕著に減少していた。

野生型、ADH/WT、ADH/TO-DKO マウスの海馬から調製した RNA とマイクロアレイを用いて、遺伝子発現プロファイリングを行った。その結果、1500 個を超える遺伝子の発現レベルが 3 つのグループ間で有意に変化していた。しかし、ADH/TO-DKO と ADH/WT の間では発現レベルが変化した遺伝子の数が非常に少ないことから、限られた遺伝子が神経変性に大きな役割を果たす可能性があることが示唆された。変異型タウや APP タンパク質の発現レベルの増加に対する保護応答の一部として発現が大幅に誘導されることが報告されている *Ttr* などの神経保護遺伝子を含む約 40 個の遺伝子の発現レベルが、ADH/TO-DKO の海馬で大幅に低下していた。トランスサイレチンをコードする *Ttr* の発現レベルは、3 つのグループ間で最も顕著に変化していた。トランスサイレチンは主要な A $\beta$ 結合タンパク質であり、A $\beta$ の凝集抑制と分解により神経保護機能を発揮することから<sup>⑤</sup>、免疫蛍光顕微鏡法で ADH/TO-DKO と ADH/WT の脳におけるトランスサイレチンの発現レベルを比較した。その結果、ADH/WT に比べて ADH/TO-DKO の大脳皮質および海馬におけるトランスサイレチンの顕著な発現低下が明らかになった。

ミクログリアの活性化と増殖は、NADPH オキシダーゼによって生成される活性酸素に依存していることから、活性化ミクログリアではヌクレオチドプール中の dGTP が酸化されて 8-oxo-dGTP が蓄積し、さらに DNA 中のグアニンの酸化も亢進すると考えられる。このような状況で MTH1 と OGG1 を欠損すると、増殖能を持つ活性化ミクログリアの核 DNA にはその複製中に 8-oxoG の取込みが著しく増加する。核 DNA 中に蓄積した 8-oxoG は複製に際してアデニンと対合するために、MUTYH による塩基除去修復を介した SSBs の蓄積によって PARP が活性化され、PAR-AIF 経路に依存した慢性的なミクログリア活性化が誘導されると考えられる。慢性的に活性化されたミクログリアは、損傷した神経細胞のみならず損傷を受けていない神経細胞を貪食し、神経細胞脱落を引き起こすことが知られている。以上の結果は図 2 に示した仮説<sup>⑥</sup>を支持するものであった。

### (3) 高脂肪食投与による二型糖尿病発症とその AD 病態への影響

12 ヶ月齢から遅発性の A $\beta$ プラークの形成を認めるものの、認知障害は非常に軽度な *App*<sup>NLF</sup> ノックインマウス<sup>⑦</sup>と野生型のマウスを 2 群に分け、通常の低脂肪食 (LFD) または高脂肪食 (HFD) を生後 6 ヶ月後から 12 ヶ月間給餌した。HFD 給餌群では、18 ヶ月齢で *App*<sup>NLF</sup> および野生型マウスともに LFD 給餌群に比べると顕著な体重の増加と耐糖能の低下を認め、二型糖尿病を発症したことを確認した。モリス水迷路試験を行ったところ、HFD 給餌群の *App*<sup>NLF</sup> マウスのみが顕著な認知障害を示した。HFD を給餌した *App*<sup>NLF</sup> マウスの海馬において、A $\beta$ プラークと 8-oxoG の蓄積が LFD 給餌群より顕著に増加し、A $\beta$ プラークの近傍に活性化ミクログリアが集簇していた。海馬の遺伝子発現を調べると、LFD 給餌群では野生型マウスに比べて *App*<sup>NLF</sup> で *Ttr* 遺伝子の発現が数倍以上亢進していたが、HFD の給餌群では *Ttr* 遺伝子とともにトランスサイレチンの発現が *App*<sup>NLF</sup> において著しく低下していた。

以上より、AD モデルマウスでは、二型糖尿病の併発により脳内酸化ストレスが亢進し、A $\beta$ の

凝集と蓄積を抑えるトランスサイレチンの発現低下を引き起こすと考えられる。その結果、A $\beta$  プラークの沈着が亢進し、認知障害の進行が顕著に加速されると考えられた。

(4) 高度な病原性A $\beta$ 蓄積により早発性の神経炎症を伴う AD 病態を再現した *App*<sup>NLGF</sup> ノックインマウスにおける MTH1、OGG1、MUTYH 欠損がもたらす AD 病態への影響

6ヶ月齢の *App*<sup>NLGF</sup> ノックインマウスでは、大脳皮質や海馬における 8-oxoG の蓄積は野生型と比べて増加しないが、MTH1、OGG1 単独欠損の導入で増加し、MTH1 と OGG1 の二重欠損の導入で最も顕著に増加した。MUTYH 欠損の導入では、8-oxoG の蓄積は増加しなかった。以上の結果は、*App*<sup>NLGF</sup> 脳では酸化ストレスが著しく亢進しているが、MTH1 と OGG1 が 8-oxoG のゲノム蓄積を効率よく抑制していることを示している。

*App*<sup>NLGF</sup> 脳では野生型に比べて AD と神経炎症応答に関わる遺伝子群の発現が顕著に増加していた<sup>⑨</sup>。神経炎症応答関連遺伝子の中では、活性化ミクログリアのマーカーの発現増加が顕著であった。MTH1 あるいは OGG1、さらに MTH1 と OGG1 の二重欠損の導入ではこれらの発現は増加傾向にあったが、MUTYH の欠損を導入すると顕著に低下した。野生型マウス脳では定常状態のミクログリアがほとんどであったが、*App*<sup>NLGF</sup> 脳では大脳皮質と海馬に沈着したA $\beta$ プラークの近傍に活性化ミクログリアの集簇が顕著であった。しかしながら、*App*<sup>NLGF</sup>・*Mutyh*-KO 脳ではこのような活性化ミクログリアは顕著に減少し、定常状態のミクログリアがほとんどであった。この結果は、A $\beta$ が引き起こす神経炎症応答に伴うミクログリアの活性化において MUTYH が重要な役割を持つことを示している。

ホームケージにおける自発運動の解析では、6ヶ月齢ではいずれも野生型との違いは認めなかった。しかし、12ヶ月齢では MTH1 と OGG1 の単独欠損の導入により夜間の行動量が増加した。MTH1 と OGG1 の二重欠損の導入でも増加傾向であったが、個体差が大きく有意差はなかった。一方、オープン・フィールド試験では、*App*<sup>NLGF</sup> マウスに MTH1、OGG1 の単独欠損、あるいは二重欠損を導入するとフィールドの周辺に滞在する時間が顕著に短くなり、不安行動の低下が示唆され、その傾向は6ヶ月齢でより顕著であった。新規物体認識試験では、6ヶ月齢、12ヶ月齢ともにいずれのマウスも野生型と有意差は認めなかった。

以上より、Arctic 変異を持つ病原性ヒト型A $\beta$ によって引き起こされる神経炎症応答と AD 病態に、酸化ストレスが関与することが明らかになった。特に、ミクログリアの活性化に MUTYH が重要な役割を担うことから、図2に示した仮説<sup>⑨</sup>が支持された。一方で、*App*<sup>NLGF</sup> ノックインマウスでは 8-oxoG の脳内蓄積が増加しても、神経細胞脱落と認知障害を認めず、ADH マウスとは異なる結果となった。ADH マウスではA $\beta$ 蓄積に加えて、変異型タウが発現していることから、8-oxoG 蓄積が誘発する神経細胞脱落と認知障害は変異型タウに依存する可能性が示唆される。

#### <引用文献>

- ① Nakabeppu Y, Neurodegeneration caused by accumulation of an oxidized base lesion, 8-oxoguanine, in nuclear and mitochondrial DNA: from animal models to human diseases, *In: Wilson III DM (ed) The Base Excision Repair Pathway: Molecular Mechanisms and Role in Disease Development and Therapeutic Design*, World Scientific Publishing, Singapore, 2017, 523-556
- ② De Luca G, Russo MT, Degan P, Tiveron C, Zijno A, Meccia E, Ventura I, Mattei E, Nakabeppu Y, Crescenzi M, Pepponi R, Pezzola A, Popoli P and Bignami M, A role for oxidized DNA precursors in Huntington's disease-like striatal neurodegeneration, *PLoS Genet*, 4, 2008, e1000266
- ③ Hokama M, Oka S, Leon J, Ninomiya T, Honda H, Sasaki K, Iwaki T, Ohara T, Sasaki T, LaFerla FM, Kiyohara Y and Nakabeppu Y, Altered expression of diabetes-related genes in Alzheimer's disease brains: the Hisayama study, *Cereb Cortex*, 24, 2014, 2476-2488
- ④ Oka S, Leon J, Sakumi K, Ide T, Kang D, LaFerla FM and Nakabeppu Y, Human mitochondrial transcriptional factor A breaks the mitochondria-mediated vicious cycle in Alzheimer's disease, *Sci Rep*, 6, 2016, 37889
- ⑤ Nakabeppu Y, Molecular Pathophysiology of Insulin Depletion, Mitochondrial Dysfunction, and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease Brain, *In: Nakabeppu Y and Ninomiya T (eds) Diabetes Mellitus, A risk factor for Alzheimer's disease*, Springer Singapore, 2019, 27-44
- ⑥ Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kaye R, Metherate R, Mattson MP, Akbari Y and LaFerla FM, Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular A $\beta$  and synaptic dysfunction, *Neuron*, 39, 2003, 409-421
- ⑦ Saito T, Matsuba Y, Mihira N, Takano J, Nilsson P, Itohara S, Iwata N and Saido TC, Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease, *Nat Neurosci*, 17, 2014, 661-663
- ⑧ Haruyama N, Sakumi K, Katogi A, Tsuchimoto D, De Luca G, Bignami M and Nakabeppu Y, 8-Oxoguanine accumulation in aged female brain impairs neurogenesis in the dentate gyrus and major island of Calleja, causing sexually dimorphic phenotypes, *Prog Neurobiol*, 180, 2019, 101613
- ⑨ Castillo E, Leon J, Mazzei G, Abolhassani N, Haruyama N, Saito T, Saido T, Hokama M, Iwaki T, Ohara T, Ninomiya T, Kiyohara Y, Sakumi K, LaFerla FM and Nakabeppu Y, Comparative profiling of cortical gene expression in Alzheimer's disease patients and mouse models demonstrates a link between amyloidosis and neuroinflammation, *Sci Rep*, 7, 2017, 17762



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kvandova, M., Filippou, K., Steven, S., Oelze, M., Kalinovic, S., Stamm, P., Frenis, K., Vujacic-Mirski, K., Sakumi, K., Nakabeppu, Y., Bagheri Hosseinabadi, M., Dovinova, I., Epe, B., Munzel, T., Kroller-Schon, S. and Daiber, A.	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Environmental aircraft noise aggravates oxidative DNA damage, granulocyte oxidative burst and nitrate resistance in Ogg1-/- mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2020.1754410	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Funahashi, S., Okazaki, Y., Akatsuka, S., Takahashi, T., Sakumi, K., Nakabeppu, Y., and Toyokuni, S.	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Mth1 deficiency provides longer survival upon intraperitoneal 4 crocidolite injection in female mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2020.1743285	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Simon, H., Vartanian, V., Wong, M. H., Nakabeppu, Y., Sharma, P., Lloyd, R. S., and Sampath, H.	4. 巻 15
2. 論文標題 OGG1 deficiency alters the intestinal microbiome and increases intestinal inflammation in a mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0227501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0227501	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Haruyama, N., Sakumi, K., Katogi, A., Tsuchimoto, D., De Luca, G., Bignami, M., and Nakabeppu, Y.	4. 巻 180
2. 論文標題 8-Oxoguanine accumulation in aged female brain impairs neurogenesis in the dentate gyrus and major island of Calleja, causing sexually dimorphic phenotypes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Progress in Neurobiology	6. 最初と最後の頁 101613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pneurobio.2019.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Chen, J., Huang, Z., Wu, X., Kang, J., Ren, Y., Gao, W., Lu, X., Wang, J., Ding, W., Nakabeppu, Y., Fan, Y., and Wang, Y.	4. 巻 143
2. 論文標題 Oxidative stress induces different tissue dependent effects on Mutyh-deficient mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Biology & Medicine	6. 最初と最後の頁 482-493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakabeppu, Y.	4. 巻 1128
2. 論文標題 Molecular Pathophysiology of Insulin Depletion, Mitochondrial Dysfunction, and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease Brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 27-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-13-3540-2_3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakabeppu, Y.	4. 巻 1128
2. 論文標題 Origins of Brain Insulin and Its Function	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-13-3540-2_1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Izumi H, Shinoda Y, Saito T, Saido T, Sato K, Yabuki Y, Matsumoto Y, Kanemitsu Y, Tomioka Y, AboIhassani N, Nakabeppu Y, and Fukunaga K.	4. 巻 377
2. 論文標題 The disease-modifying drug candidate SAK3 improves cognitive impairment and inhibits amyloid beta deposition in App knock-in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 87-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2018.02.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hommyo R, Suzuki SO, Abolhassani N, Hamasaki H, Shijo M, Maeda N, Honda H, Nakabeppu Y, and Iwaki T.	4. 巻 38
2. 論文標題 Expression of CRYM in different rat organs during development and its decreased expression in degenerating pyramidal tracts in amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 247-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12466	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii T, Yamasaki R, Iinuma K, Tsuchimoto D, Hayashi Y, Saitoh BY, Matsushita T, Kido MA, Aishima S, Nakanishi H, Nakabeppu Y, Kira JI	4. 巻 84
2. 論文標題 A Novel Autoantibody against Plexin D1 in Patients with Neuropathic Pain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 208-224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25279	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shijo Masahiro, Honda Hiroyuki, Suzuki Satoshi O., Hamasaki Hideomi, Hokama Masaaki, Abolhassani Nona, Nakabeppu Yusaku, Ninomiya Toshiharu, Kitazono Takanari, Iwaki Toru	4. 巻 28
2. 論文標題 Association of adipocyte enhancer-binding protein 1 with Alzheimer's disease pathology in human hippocampi	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Pathology	6. 最初と最後の頁 58-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.12475	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asada Shinji, Ohta Eiko, Akimoto Yoriko, Abolhassani Nona, Tsuchimoto Daisuke, Nakabeppu Yusaku	4. 巻 7
2. 論文標題 2-Oxoadenosine induces cytotoxicity through intracellular accumulation of 2-oxo-ATP and depletion of ATP but not via the p38 MAPK pathway	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-06636-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Chikama Koji, Yamada Hidetaka, Tsukamoto Tatsuo, Kajitani Kosuke, Nakabeppu Yusaku, Uchimura Naohisa	4. 巻 1676
2. 論文標題 Chronic atypical antipsychotics, but not haloperidol, increase neurogenesis in the hippocampus of adult mouse	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 77-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2017.09.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Castillo Erika, Leon Julio, Mazzei Guianfranco, Abolhassani Nona, Haruyama Naoki, Saito Takashi, Saido Takaomi, Hokama Masaaki, Iwaki Toru, Ohara Tomoyuki, Ninomiya Toshiharu, Kiyohara Yutaka, Sakumi Kunihiro, LaFerla Frank M., Nakabeppu Yusaku	4. 巻 7
2. 論文標題 Comparative profiling of cortical gene expression in Alzheimer's disease patients and mouse models demonstrates a link between amyloidosis and neuroinflammation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-17999-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Li Guang Hua, Akatsuka Shinya, Chew Shan Hwu, Jiang Li, Nishiyama Takahiro, Sakamoto Akihiko, Takahashi Takashi, Futakuchi Mitsuru, Suzuki Hiromu, Sakumi Kunihiro, Nakabeppu Yusaku, Toyokuni Shinya	4. 巻 67
2. 論文標題 Fenton reaction-induced renal carcinogenesis in Mutyh-deficient mice exhibits less chromosomal aberrations than the rat model	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 564-574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12598	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kajitani Kosuke, Yanagimoto Kazuyuki, Nakabeppu Yusaku	4. 巻 234
2. 論文標題 Serum galectin-3, but not galectin-1, levels are elevated in schizophrenia: implications for the role of inflammation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 2919-2927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00213-017-4683-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seifermann Marco, Ulges Alexander, Bopp Tobias, Melcea Svetlana, Schafer Andrea, Oka Sugako, Nakabeppu Yusaku, Klungland Arne, Niehrs Christof, Epe Bernd	4. 巻 58
2. 論文標題 Role of the DNA repair glycosylase OGG1 in the activation of murine splenocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 DNA Repair	6. 最初と最後の頁 13-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dnarep.2017.08.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshii Yusuke, Inoue Taikai, Uemura Yuya, Iwasaki Yusaku, Yada Toshihiko, Nakabeppu Yusaku, Noda Mami	4. 巻 42
2. 論文標題 Complexity of Stomach? Brain Interaction Induced by Molecular Hydrogen in Parkinson's Disease Model Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 2658-2665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-017-2281-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Vartanian Vladimir, Tumova Jana, Dobrzym Pawel, Dobrzym Agnieszka, Nakabeppu Yusaku, Lloyd R. Stephen, Sampath Harini	4. 巻 12
2. 論文標題 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) deficiency elicits coordinated changes in lipid and mitochondrial metabolism in muscle	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0181687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0181687	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakabeppu Yusaku, Ohta Eiko, Abolhassani Nona	4. 巻 107
2. 論文標題 MTH1 as a nucleotide pool sanitizing enzyme: Friend or foe?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 151-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abolhassani Nona, Leon Julio, Sheng Zijing, Oka Sugako, Hamasaki Hideomi, Iwaki Toru, Nakabeppu Yusaku	4. 巻 161
2. 論文標題 Molecular pathophysiology of impaired glucose metabolism, mitochondrial dysfunction, and oxidative DNA damage in Alzheimer's disease brain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mechanisms of Ageing and Development	6. 最初と最後の頁 95-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mad.2016.05.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 水野 裕理, Abolhassani Nona, Mazzei Guianfranco, 齊藤 貴志, 西道 隆臣, 中別府 雄作
2. 発表標題 塩基修復酵素, OGG1とMUTYHの欠損はAppNL-G-Fノックイン・アルツハイマー病モデルマウスにおけるミクログリアの活性化状態と脳内のアミロイド の沈着および行動様式を変化させる
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 春山 直樹, 作見 邦彦, 加藤木 敦央, 土本 大介, 中別府 雄作
2. 発表標題 加齢雌マウス脳に蓄積する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
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nona Abolhassani, Masaaki Hokama, Daisuke Saitou, Masahiro Shijo, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Mikita Suyama, Toru Iwaki, Yutaka Kiyohara, Yusaku Nakabeppu
2. 発表標題 Disturbed glutamate signaling in AD hippocampus revealed by an integrated analysis of altered expression profiles of genes in both human and mouse brains with Alzheimer's disease pathology
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Haruyama, Nona Abolhassani, Guianfranco Mazzei, Julio Leon, Zijing Sheng, Sugako Oka, Mizuki Ohno, Kunihiro Sakumi, Daisuke Tsuchimoto, Yusaku Nakabeppu
2. 発表標題 Defense mechanisms against the dysfunction resulting from damage to the genome by reactive oxygen species during aging
3. 学会等名 The 2019 International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nona Abolhassani, Yuri Mizuno, Guianfranco Mazzei, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Yusaku Nakabeppu
2. 発表標題 Altered gene expression profiles in Alzheimer's disease model mice caused by deficiency in three genes counteracting the buildup of 8-oxoguanine in DNA
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Guianfranco Mazzei, Nona Abolhassani, Ryohei Ikegami, Naoki Haruyama, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Yusaku Nakabeppu
2. 発表標題 High-fat diet exacerbates neuropathology in AppNL-F/NL-F mouse model of Alzheimer's disease
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusaku Nakabeppu, Naoki Haruyama, Kunihiro Sakumi, Atsuhisa Katogi, Daisuke Tsuchimoto, Gabriele De Luca, Margherita Bignami
2. 発表標題 8-Oxoguanine accumulation in aged female brain impairs neurogenesis in dentate gyrus and major island of Calleja, and thus causing sexually dimorphic phenotypes
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusaku Nakabeppu
2. 発表標題 Alzheimer's disease brain exhibits feature of brain diabetes with impaired insulin signaling, mitochondrial dysfunction and oxidative stress
3. 学会等名 Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology International Conference 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中別府雄作
2. 発表標題 活性酸素によるゲノム損傷に起因する機能障害とその防御機構の解明
3. 学会等名 日本遺伝学会第90回大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusaku Nakabeppu, Sugako Oka, Julio Leon, Nona Abolhassani, Tomomi Ide, Dongchon Kang
2. 発表標題 Molecular pathophysiology of insulin depletion, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in Alzheimer's disease brain
3. 学会等名 The 30th International Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中別府雄作
2. 発表標題 活性酸素による核酸の酸化と脳の老化
3. 学会等名 第16回レドックス・ライフイノベーション シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki Haruyama, Kunihiro Sakumi, Atsuhisa Katogi, Daisuke Tsuchimoto, Yusaku Nakabeppu
2. 発表標題 Accumulation of 8-oxoguanine in nuclear genome of neural progenitors in aged mouse brain causes atrophy of major island of Calleja resulting in locomotor hyperactivity
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of The Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nona Abolhassani, Ryohei Ikegami, Naoki Haruyama, Guianfranco Mazzei, Takashi Saito, Takaomi C Saido, Yusaku Nakabeppu
2. 発表標題 Long-term exposure to high-fat diet significantly exacerbated cognitive deficit in aged AppNL-F/NL-F knock-in mouse model of Alzheimer's disease along with persistent impaired glucose tolerance
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of The Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusaku Nakabeppu, Nona Abolhassani, Eiko Ohta, Zijing Sheng, Mizuki Ohno, Daisuke Tsuchimoto, Kunihiro Sakumi
2. 発表標題 Oxidative DNA damage and Repair in Cancer and Aging
3. 学会等名 The 14th Japan - Korea Joint Symposium on Cancer and Ageing Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中別府 雄作
2. 発表標題 アルツハイマー病を脳の糖尿病として捉える
3. 学会等名 知の拠点セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Guianfranco Mazzei, Kunihiko Sakumi, Yusaku Nakabeppu
2. 発表標題 Impaired hippocampal neurogenesis in APP mouse model of Alzheimer disease
3. 学会等名 Third International meeting in Bioscience (Young Peruvian Scientist Network) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yusaku Nakabeppu, Sugako Oka, Julio Leon, Nona Abolhassani, Tomomi Ide, Dongchon Kang
2. 発表標題 Protection of mitochondrial DNA from oxidative damage effectively blocks the mitochondria-mediated vicious cycle of Alzheimer's disease
3. 学会等名 Consortium of Biological Sciences 2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 春山 直樹, 作見 邦彦, 加藤木 敦央, 土本 大介, 中別府 雄作
2. 発表標題 側坐核・カレハ島の新生GABAニューロンへの8-オキソグアニンの蓄積は加齢マウスの多動の原因となる
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yusaku Nakabeppu, Naoki Haruyama, Guianfranco Mazzei, Ryouhei Ikegami, Nona Abolhassani
2. 発表標題 Molecular Pathophysiology of Impaired Glucose Metabolism, Mitochondrial Dysfunction, and Oxidative DNA Damage in Alzheimer's Disease Brain
3. 学会等名 The 5th Annual World Congress of Geriatrics and Gerontology 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 Naoki Haruyama, Kunihiro Sakumi, Atsuhisa Katogi, Daisuke Tsuchimoto, Yusaku Nakabeppu
2. 発表標題 Accumulation of 8-oxoguanine in the nuclei of newly-generated GABAergic neurons in the nucleus accumbens and islands of Calleja contributes to locomotor hyperactivity in aged mice
3. 学会等名 The 27th Hot Spring Harbor International Symposium
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoki Haruyama, Atsuhisa Katogi, Kunihiro Sakumi, Daisuke Tsuchimoto, Yusaku Nakabeppu
2. 発表標題 Nuclear accumulation of 8-oxoguanine in nucleus accumbens neurons contributes to age-related locomotor hyperactivity in Mth1/Ogg1-double knockout mice
3. 学会等名 九州大学教育改革シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中別府 雄作
2. 発表標題 アルツハイマー病脳におけるインスリン産生・応答系の破綻とミトコンドリア機能障害
3. 学会等名 医療薬学フォーラム 2017 / 第25回クリニカルファーマシーシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中別府 雄作
2. 発表標題 アルツハイマー病脳におけるミトコンドリア機能障害と炎症応答に起因する酸化ストレスの分子病態
3. 学会等名 第59回日本老年医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yusaku Nakabeppu
2. 発表標題 Oxidative DNA damage and repair in Alzheimer's disease brain
3. 学会等名 6th US-Japan DNA Repair Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Nakabeppu Y and Ninomiya T. (Editors)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Singapore	5. 総ページ数 248
3. 書名 Diabetes Mellitus: A risk factor for Alzheimer's Disease	

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学 研究者情報 <a href="http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K000856/index.html">http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K000856/index.html</a> 九州大学 生体防御医学研究所 ホームページ <a href="http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp">www.bioreg.kyushu-u.ac.jp</a> 九州大学 生体防御医学研究所 脳機能制御学分野 ホームページ <a href="http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/nfg/index.html">http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/nfg/index.html</a>
---

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	作見 邦彦  (Sakumi Kunihiko)	九州大学・生体防御医学研究所・准教授	
	(50211933)	(17102)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	土本 大介  (Tsuchimoto Daisuke)  (70363348)	九州大学・生体防御医学研究所・助教     (17102)	