

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2010～2014

課題番号：22221004

研究課題名(和文) 環境ストレスによるヌクレオチドプールの恒常性破綻の分子病態と制御機構の解明

研究課題名(英文) Molecular pathology and regulatory mechanisms involved in the breakdown of nucleotide pool homeostasis under environmental stress

研究代表者

中別府 雄作 (NAKABEPPU, YUSAKU)

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) 167,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、放射線や環境ストレスの標的としてヌクレオチドプールの重要性とその品質維持機構の意義を明らかにした。品質維持機構が破綻するとヌクレオチドプール中に蓄積した損傷ヌクレオチドが核やミトコンドリアゲノムに取り込まれ、突然変異を引き起こすことで発がんや遺伝性の先天性異常を引き起こす。ゲノムに蓄積した損傷塩基はDNA修復により除去されるが、持続的なDNA修復はプログラム細胞死を誘導する。我々は、このような細胞死は発がん抑制に寄与するが、アルツハイマー病や網膜変性などの神経変性を引き起こすことを明らかにした。さらに、損傷ヌクレオチドがバystander効果のメディエータとして作用することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We elucidated the importance of nucleotide pools as the targets of radiation and environmental stress as well as the biological significance of the quality control mechanisms for the nucleotide pools. Under the breakdown of nucleotide pool homeostasis, damaged nucleotides are incorporated into nuclear and mitochondrial genomes, and thus inducing mutagenesis, which results in carcinogenesis or congenital abnormalities. Damaged bases accumulated in genomes are efficiently removed by DNA repair mechanisms, however, persistent DNA repair induces programmed cell death. The cell death can contribute to suppression of carcinogenesis, while in brain or neural tissues the cell death rather causes neurodegeneration, such as Alzheimer's disease or retinal degeneration. Moreover, we revealed that damaged nucleosides released from the damaged cells act on adjacent cells, thus causing various bystander effects.

研究分野：生化学、分子生物学、神経科学

キーワード：活性酸素 放射線 DNA RNA 突然変異 バystander効果 細胞死 神経変性

1. 研究開始当初の背景
 遺伝情報を担う DNA は、放射線などの外的要因や呼吸など細胞自身の生命活動によって損傷するさまざまな活性分子種によって損傷を受けている。我々は、DNA 損傷が増殖細胞では突然変異を経て発がんの原因となり、神経などの非増殖細胞では細胞死を経て変性疾患の原因となる事を明らかにした。さらに、DNA 分子に直接生じた損傷だけでなく、その材料であるモノヌクレオチドの損傷がゲノム障害の原因となることを発見した。DNA 上の遺伝情報を維持するためには、その材料であるモノヌクレオチドの供給源であるヌクレオチドプールの品質管理が重要なことは明らかである。またモノヌクレオチドはエネルギー運搬やシグナル伝達など多様な細胞機能にも関わっている。

2. 研究の目的
 本研究は、環境ストレスによるヌクレオチドプールの障害に着目し、ヌクレオチドプールの恒常性維持に寄与する分子の同定、解析を行い、その生物学的重要性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法
 ヌクレオチドプールの恒常性の破綻に起因する生命現象を、分子、細胞、個体の各レベルにおいて同定し、解析した。具体的には、放射線や化学物質によって生成される損傷ヌクレオチドを検出・同定し、細胞と組織中から検出・定量するシステムを構築し、生体内で生成される損傷ヌクレオチドを定量・評価した。損傷ヌクレオチドによって影響を受けるタンパク質や損傷ヌクレオチドを分解するタンパク質などを単離・同定し、その遺伝子をクローニング、解析した。損傷ヌクレオチドの生物学的作用を培養細胞とマウス個体を用いて確認し、同定した遺伝子を破壊し、あるいは発現増強させることで、これらがゲノムやヌクレオチドプールの恒常性維持に果たす役割を解析した。がん、先天性異常、ハンチントン病、アルツハイマー病、網膜変性症など複数の疾患モデルマウスを用いて、損傷ヌクレオチドが多様な疾病にどのように関与しているのかを検討した。

4. 研究成果
 (1) 放射線によるヌクレオシドの化学修飾
 放射線のヌクレオシドへの照射がどのような化学修飾を引き起こすか、プリンヌクレオシドを対象に解析を行った。既知の酸化ヌクレオシド8種類の生成に加えて、塩基あるいは糖の修飾を受けたヌクレオシドが複数同定された。また、最も生成収量の高かった酸化塩基8-オキソグアニン(8-oxoG)は放射線照射により、さらなる修飾を受けやすいことが明らかになった。DNAへの放射線照射ではヌクレオシドへの照射に比べて酸化塩基の生成収量は非常に低く、放射線はヌクレオチドプールへの影響が大きいと考えられた。

(2) 放射線照射によるバースタンダー効果のメディエータ

X線を照射したマウス由来の胸腺細胞を非照射の細胞と共培養すると非照射の細胞に染色体不安定性が誘発された。このバースタンダー効果は抗酸化酵素の培地添加でほとんど完全にキャンセルされ、照射細胞が生成する活性酸素に依存していた。MTH1、OGG1、MUTYHを欠損する線維芽細胞株を用いて、バースタンダー効果を検討したところ、いずれの細胞でもコントロール細胞に比べて、高い頻度で染色体不安定性が誘発された。放射線や活性酸素で生成される修飾ヌクレオシドのなかで、2-ヒドロキシアデノシン、デオキシイノシン(dI)、8オキソデオキシグアノシン(8-oxo-dG)の培地への添加や個体への投与で細胞増殖の抑制、染色体異常や細胞死を引き起こすことを明らかにした。以上により、放射線に暴露された細胞が産生する活性酸素や酸化ヌクレオシドが非照射細胞に作用し、バースタンダー効果を引き起こすことが明らかになった。

(3) 8-oxoGは自然突然変異の原因である
 8-oxoGの排除と修復に必須なMTH1、OGG1、MUTYHの全てを欠損するマウスを樹立したところ、寿命が著しく短縮し、発がんが頻繁に観察された。この変異マウスを8世代維持したところ、水頭症、白斑、無眼球症などの遺伝性の先天性異常の発生が頻繁に観察された。40.9Mbのエクソーム解析から、この変異マウスにおける生殖系列の突然変異発生率が 2.0×10^{-7} 変異/塩基/世代と野生型マウスの約18倍に上昇していることが明らかになった。同定された変異の99%はG:CからT:Aへのトランバージョンで、その約60%は遺伝子の機能に影響を与えるものであった。G:CからT:Aへの変異の頻度は野生型の約200倍に上昇していた。MTH1、OGG1、MUTYH欠損下でゲノムに蓄積した8-oxoGが自然突然変異の原因であることが明らかになった。

(4) MUTYHはp53による発がん抑制のメディエータである
 核DNAに8-oxoGが蓄積するとMUTYHに依存して、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)が活性化され、Apoptosis-inducing factor(AIF)の核移行により細胞死が誘導される(PARP-AIF経路)。一方、ミトコンドリアDNAに蓄積した8-oxoGは、MUTYHに依存してミトコンドリアDNAの分解とカルパイン活性化による細胞死を引き起こす(カルパイン経路)。MUTYH遺伝子の発現が発がん抑制遺伝子産物p53によって直接制御されることを見出し、その調節領域と制御機構を解明した。さらに、p53による細胞死は、MUTYHが誘導するPARP-AIF経路に依存することから、MUTYHはp53による発がん抑制のメディエータとして機能することが明らかになった。

(5) 8-oxoGは染色体組換えを誘導する
 8-oxoGは恒常的にヒトゲノム中に存在するが、染色体組換えや一塩基多型の頻度が高い領域に集中して存在する。Ogg1、Mth1、Mth1/Ogg1遺伝子欠損マウスの体細胞ではゲノム中の8-oxoGレベルと姉妹染色分体交換(SCE)頻度が上昇していた。さらに、野生型細胞を8-oxo-dGを添加した培地中で培養す

るとSCE頻度の有意な上昇を認めた。精母細胞ゲノム中の8-oxoGのレベルは野生型マウス < *Mth1* << *Ogg1* ≤ *Mth1/Ogg1* の順に増加したが、染色体組換え部位を示すMLH1フォークスの頻度も同じ傾向で増加した。第一減数分裂期におけるキアズマの頻度も同様の傾向であった。精母細胞核ではDNAの二本鎖切断、一本鎖切断が野生型マウス < *Mth1* << *Ogg1* ≤ *Mth1/Ogg1* の順に増加し、RAD51の発現も上昇していた。野生型マウスに8-oxo-dGを腹腔内投与したところ、キアズマの頻度が有意に増加した。以上により、ゲノム中に取り込まれた8-oxoGは、DNAの一本鎖および二本鎖切断を誘発し、染色体組換えを誘導することが明らかになった。

(6) OGG1欠損はエネルギー代謝障害を引き起こす

高脂肪食を与えた*Ogg1*欠損マウスは、顕著な肥満や脂肪肝を呈し、高い血漿インスリン値と耐糖能異常を示した。肝臓における代謝と遺伝子発現解析から、OGG1欠損が脂肪の異化を抑制する方向に細胞のエネルギー代謝系を変化させ、結果として肥満および肥満に関連する病理変化を起こしやすくなっていることが明らかになった。高脂肪食の摂取は酸化ストレスを亢進することが知られており、OGG1欠損下ではミトコンドリアDNA中の8-oxoGが修復されず蓄積するため、ミトコンドリア機能障害が生じ、エネルギー代謝系の変化をもたらすと考えられる。

(7) 8-oxoGのゲノム蓄積はMUTYHに依存して神経変性を引き起こす

脳内の酸化ストレスによりヌクレオチドプールに蓄積する8-oxo-dGTPは神経細胞のミトコンドリアDNAとミクログリアの核DNAに取り込まれるが、MTH1による8-oxo-dGTPの分解・排除とOGG1によるDNA中の8-oxoGの除去修復でその蓄積が低いレベルに維持されている。MTH1やOGG1の欠損下では多量の8-oxoGがミトコンドリアDNAや核DNAに蓄積するため、MUTYHによって開始される塩基除去修復に依存して2つの細胞死の経路が神経細胞とミクログリアで独立に活性化される。神経細胞ではカルパイン経路が、ミクログリアではPARP-AIF経路が活性化され、神経細胞死とともにミクログリオシスの増悪により、重篤な神経変性を引き起こすことが明らかになった。

(8) 網膜変性における8-oxoGとMUTYHの関与と遺伝性の網膜色素変性症のモデルマウスrd10では、PDE6B欠損により光刺激に脆弱になった視細胞がミクログリアの活性化を引き起こす。活性酸素を生成する活性化ミクログリアのヌクレオチドプールに生じた8-oxo-dGTPとMUTYHに依存したPARP-AIF経路が活性化される。この結果は、ミクログリオシスの亢進により視細胞脱落が加速されることを示しており、8-oxoGとMUTYHに依存した神経変性の分子機序の普遍性が証明された。

(9) 放射線照射によって引き起こされる脳機能障害とその防御機構

*Mth1/Ogg1*欠損マウスは、頭部放射線照射の1~2週間後に高次脳機能障害を呈するが、ヒトMTH1トランスジェニックマウスは放射線抵抗性を示した。*Mth1/Ogg1*欠損マウスの脳組織では海馬神経細胞のヌクレオチドプールで8-oxo-dGTPが生成され、ミトコンドリアDNAに取り込まれた8-oxoGが原因でカルパイン経路が活性化され、神経細胞の障害が引き起こされることが明らかになった。また、放射線は脳内ミクログリアの活性化も誘発することから、活性化ミクログリアが遅発性の神経障害の原因となっていることが示唆された。

(10) アルツハイマー病における酸化ストレスと8-oxoGの関与

久山町研究に献体された死後脳を用いたトランスクリプトーム解析から、アルツハイマー病(AD)患者脳では脳内のインスリン・シグナリング系が破綻し、ミトコンドリア機能障害に陥っていることを見出した。AD患者の脳組織には8-oxoGをはじめとする核酸の酸化体が高度に蓄積するとともに、MTH1とOGG1の顕著な発現の変化を認めている。ADモデルマウスでも同様の遺伝子発現の変化が確認され、ミトコンドリア機能障害と酸化ストレスの亢進による8-oxoGの蓄積が認められた。ADモデルマウスにおけるヒトMTH1トランスジェンやMTH1/OGG1欠損の導入により、神経細胞のミトコンドリアDNAに蓄積した8-oxoGとミクログリアの核DNAに蓄積した8-oxoGが、神経機能障害や神経変性の原因となることが明らかになった。

(11) dITPは細胞増殖の抑制を誘導する

イノシン三リン酸(ITP)およびデオキシイノシン三リン酸(dITP)は、それぞれATPとdATPのアデニン塩基の炭素6位に位置するアミノ基が酸化脱アミノ化されたものである。一酸化窒素(NO)や亜硝酸(NO₂)への暴露、さらに放射線照射でも生成される。ほ乳動物は、ITPやdITPを一リン酸型へと分解して細胞から排除するInosine triphosphate pyrophosphatase (ITPA)やNucleoside diphosphate linked moiety X-type motif16 (NUDT16)といったヌクレオチドプール浄化酵素を備えている。ITPA欠損マウスは周産期致死性を示すことから、細胞レベルでのITPA、NUDT16欠損の影響を解析した。ITPAやNUDT16が欠損すると、ミスマッチ修復酵素MLH1に依存し、MSH2には依存しないメカニズムにより核ゲノムDNA中に一本鎖切断が生じ、G1期停止と細胞増殖抑制が誘導されることが明らかになった。細胞増殖の抑制には、p53による*CDKN1A*遺伝子の発現誘導が必要であった。

(12) APEX2によるB細胞ゲノムの制御

ヒトやマウスの第2のAPエンドヌクレアーゼとして我々が同定したAPEX2は胸腺細胞や脾臓細胞で発現が高く、免疫担当細胞の機能制御に関与すると考えられていた。APEX2欠損マウスでは、脾臓の胚中心B細胞の増殖低下が認められた。これはactivation-induced cytidine deaminase (AID)非依存的なDNA障

害の蓄積によるものと考えられ、p53依存的な細胞周期の停止が観察された。また、胚中心B細胞におけるAPEX2の発現は他のB細胞中での発現と比べて上昇しており、APEX2の欠損により体細胞超変異頻度が有意に減少した。以上より、APEX2は内因性のDNA損傷の修復を介して、胚中心B細胞の増殖と免疫グロブリン遺伝子可変領域の体細胞超変異の誘導に重要な役割を持つ事が明らかとなった。

(13)NEIL3欠損と自己免疫疾患

我々は、8-oxoGが活性酸素や放射線ですらに酸化されて生じるspiroimino-dihydroantoin (Sp)とguanidinohydroantoin (Gh)の除去修復酵素、NEIL3を同定し、ノックアウトマウスを樹立している。NEIL3は血球系細胞に主に発現することから、免疫異常症とNEIL3欠損の関係について検討した。家族性の血中自己抗体上昇とB細胞増殖不全による易感染性を同時に示す小児患者のゲノムにおいてNEIL3遺伝子に機能欠損型の変異が見つかった。NEIL3欠損マウスを解析したところ免疫能には大きな影響を認めなかったが、上記患者と同様に自己抗体の上昇を認めTLR3リガンドであるpolyI:Cの投与により自己免疫性の腎障害が誘発された。NEIL3欠損によりB細胞ゲノムに蓄積するSpやGhがB細胞の機能障害を引き起こすと考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 44 件) (全て査読有)

- ① Oka S, Leon J, Tsuchimoto D, Sakumi K, Nakabeppu Y, MUTYH, an adenine DNA glycosylase, mediates p53 tumor suppression via PARP-dependent cell death. *Oncogenesis*, 3, 2014, e121, 10.1038/oncsis.2014.35
- ② Hokama M, Oka S, 他9名, Nakabeppu Y (12番), Altered expression of diabetes-related genes in Alzheimer's disease brains: the hisayama study. *Cereb Cortex*, 24, 2014, 2476-2488, 10.1093/cercor/bht101
- ③ Stavnezer J, 他7名, Tsuchimoto D, Nakabeppu Y (8番), Differential expression of APE1 and APE2 in germinal centers promotes error-prone repair and A:T mutations during somatic hypermutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111, 2014, 9217-9222, 10.1073/pnas.1405590111
- ④ Guikema JE, 他4名, Tsuchimoto D, Nakabeppu Y (5番), Apurinic/apyrimidinic endonuclease 2 regulates the expansion of germinal centers by protecting against activation-induced cytidine deaminase-independent DNA damage in B cells. *J Immunol*, 193, 2014, 931-939, 10.4049/jimmunol.1400002
- ⑤ Nakabeppu Y, Cellular Levels of 8-Oxoguanine in either DNA or the Nucleotide Pool Play Pivotal Roles in Carcinogenesis and Survival of Cancer Cells. *Int J Mol Sci*, 15, 2014, 12543-12557, 10.3390/ijms150712543
- ⑥ Ohno M, Sakumi K, 他7名, Nakabeppu Y (10番), 8-oxoguanine causes spontaneous de novo germline mutations in mice. *Sci Rep*, 4, 2014, 4689, 10.1038/srep04689
- ⑦ Jalland CM, 他7名, Nakabeppu Y (6番), Accelerated clinical course of prion disease in mice compromised in repair of oxidative DNA damage. *Free Radic Biol Med*, 68 2014, 1-7, 10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.013
- ⑧ Tsuji H, 他11名, Oka S, Nakabeppu Y (11番), Nature of nontargeted radiation effects observed during fractionated irradiation-induced thymic lymphomagenesis in mice. *J Radiat Res*, 査読有, 54, 2013, 453-466, 10.1093/jrr/rrs128
- ⑨ Sampath H, 他3名, Sakumi K, Nakabeppu Y (5番), 8-Oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) deficiency increases susceptibility to obesity and metabolic dysfunction. *PLoS One*, 7 2012, e51697, 10.1371/journal.pone.0051697
- ⑩ Sheng Z, Oka S, Tsuchimoto D, 他3名, Sakumi K, Nakabeppu Y (8番), 8-Oxoguanine causes neurodegeneration during MUTYH-mediated DNA base excision repair. *J Clin Invest*, 122, 2012, 4344-4361, 10.1172/JCI65053
- ⑪ Murakami Y, 他9名, Nakabeppu Y (10番), MutT homolog-1 attenuates oxidative DNA damage and delays photoreceptor cell death in inherited retinal degeneration. *Am J Pathol*, 181, 2012, 1378-1386, 10.1016/j.ajpath.2012.06.026
- ⑫ Kunisada M, 他3名, Sakumi K, Nakabeppu Y (5番), Increased Expression of Versican in the Inflammatory Response to UVB- and Reactive Oxygen Species-Induced Skin Tumorigenesis. *Am J Pathol*, 179 2011, 3056-3065, 10.1016/j.ajpath.2011.08.042
- ⑬ Oka S, Nakabeppu Y, DNA glycosylase encoded by MUTYH functions as a molecular switch for programmed cell death under oxidative stress to suppress tumorigenesis. *Cancer Sci*, 102, 2011, 677-682, 10.1111/j.1349-7006.2011.01869.x
- ⑭ Guikema JE, 他5名, Tsuchimoto D, Nakabeppu Y (7番), Apurinic/apyrimidinic endonuclease 2 is necessary for normal B cell development and recovery of lymphoid progenitors after chemotherapeutic challenge. *J Immunol*, 186, 2011, 1943-1950, 10.4049/jimmunol.1002422
- ⑮ Nakabeppu Y, Oka S, Sheng Z, Tsuchimoto D, Sakumi K, Programmed cell death triggered by nucleotide pool damage and its prevention by MutT homolog-1 (MTH1) with oxidized purine nucleoside triphosphatase. *Mutat Res*, 703, 2010, 51-58, 10.1016/j.mrgentox.2010.06.006
- ⑯ Sakumi K, 他3名, Tsuchimoto D, Nakabeppu Y (6番), ITPA protein, an enzyme that eliminates deaminated purine nucleoside triphosphates in cells. *Mutat Res*, 703, 2010, 43-50, 10.1016/j.mrgentox.2010.06.009
- ⑰ Tsuchimoto D, 他4名, Sakumi K, Nakabeppu Y (7番), A comprehensive screening system for damaged nucleotide-binding proteins. *Mutat Res*, 703, 2010, 37-42, 10.1016/j.mrgentox.2010.06.005
- ⑱ Goto M, 他5名, Nakabeppu Y (3番), Adenine DNA glycosylase activity of 14 human MutY homolog (MUTYH) variant proteins found in patients with colorectal polyposis and cancer. *Hum Mutat*, 31, 2010, E1861-1874,

10.1002/humu.21363

- ⑱ Iyama T, 他2名, Tsuchimoto D, Nakabeppu Y (5番), NUDT16 is a (deoxy)inosine diphosphatase, and its deficiency induces accumulation of single-strand breaks in nuclear DNA and growth arrest. *Nucleic Acids Res*, 38, 2010, 4834-43, 10.1093/nar/gkq249
- ⑳ Abolhassani N, 他3名, Tsuchimoto D, Sakumi K, Nakabeppu Y (7番), NUDT16 and ITPA play a dual protective role in maintaining chromosome stability and cell growth by eliminating dIDP/IDP and dITP/ITP from nucleotide pools in mammals. *Nucleic Acids Res*, 38, 2010, 2891-2903, 10.1093/nar/gkp1250

[学会発表] (計 169件)

- ① Sugako Oka, 他, Yusaku Nakabeppu, Interspecies comparative gene expression profiling revealed impaired insulin production and insulin signaling accompanied by mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease brains: The Hisayama Study, 第88回薬理学会年会, 2015/03/20, 名古屋
- ② 岡素雅子, 他, 中別府雄作, Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) improves cognitive function in Alzheimer's disease model mice, 第14回日本ミトコンドリア学会年会, 2014/12/04, 福岡
- ③ 土本大介, 他, 中別府雄作, デオキシイノシン三リン酸の蓄積はミスマッチ修復タンパク質 MLH1 に依存した細胞周期の遅延をもたらす, 第37回日本分子生物学会年会, 2014/11/26, 横浜
- ④ 秋本頼子, 他, 中別府雄作, 放射線照射によって生成される損傷プリンヌクレオシドの同定と定量, 第37回日本分子生物学会年会, 2014/11/25, 横浜
- ⑤ Yusaku Nakabeppu, 他, Control mechanisms of genetic diversity and programmed cell death induced by 8-oxoguanine in mammals, 9th 3R symposium, 2014/11/18, Gotemba
- ⑥ Michel J. Massaad, 他, Yusaku Nakabeppu, Raif S. Geha, The human nei endonuclease VIII-like 3 (NEIL3) is a novel gene associated with the development of auto-antibodies, 16th Biennial Meeting of the European Society for Immuno-deficiency, 2014/10/29, Prague, Czech Republic
- ⑦ Yusaku Nakabeppu, 他, MUTYH-dependent programmed cell death induced by 8-oxoguanine accumulated in cellular DNAs and its implication in tumorigenesis and neurodegeneration, 5th US-Japan DNA Repair Meeting, 2014/10/29, Naruto
- ⑧ Yusaku Nakabeppu, 他, Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) improves cognitive function in Alzheimer's disease model mice, The 3rd International Conference and Exhibition on Neurology & Therapeutics, 2014/09/08, Philadelphia, PA, USA
- ⑨ Yusaku Nakabeppu, 他, Oxidation of nucleic acids and control mechanisms of genetic diversity in mammals, International Symposium on Germline Mutagenesis and Biodiversification, 2014/03/21, Fukuoka
- ⑩ Zijing Sheng, 他, Yusaku Nakabeppu, MUTYH-dependent neurodegeneration initiated by mitochondrial accumulation of 8-oxoguanine in neurons is efficiently suppressed by MTH1 and OGG1, 10th Conference of the Asian Society of Mitochondrial Research and Medicine, 2013/11/05, Seoul, Korea
- ⑪ 岡素雅子, 中別府雄作, MUTYH, an adenine DNA glycosylase, mediates p53 tumor suppression via caspase-independent cell death pathway, 第72回日本癌学会学術総会, 2013/10/03, 横浜
- ⑫ Sugako Oka, 他, Yusaku Nakabeppu, Expression of human mitochondrial transcriptional factor A (hTFAM) improves cognitive function in Alzheimer's disease model mice, 2013 Alzheimer's Association International Conference, 2013/07/16, Boston, MA, USA
- ⑬ Yoriko Akimoto, 他, Yusaku Nakabeppu, Quantitative detection of oxidative DNA damage in brains of the triple transgenic Alzheimer's disease mouse model, 2013 Alzheimer's Association International Conference, 2013/07/15, Boston, MA, USA
- ⑭ Zijing Sheng, Yusaku Nakabeppu, Expression of the defense enzymes MTH1, OGG1 and MUTYH against oxidative damage in nucleic acids in the mouse brain, Neuro2013 Joint Conference, 2013/06/22, Kyoto
- ⑮ Zijing Sheng, 他, Yusaku Nakabeppu, 8-Oxoguanine in brain causes complex neurodegeneration through DNA repair, Gordon research conference on Oxidative Stress & Disease, 2013/04/14, Les Diablerets, Switzerland
- ⑯ Yusaku Nakabeppu, 他, Oxidative damage in brain genomes and neuroprotective mechanisms, 第90回日本生理学会大会, 2013/03/29, 東京
- ⑰ Yusaku Nakabeppu, 他, Striatal degeneration initiated by a mitochondrial toxin, 3-nitropropionic acid is dependent on MUTYH-initiated base excision repair of 8-oxoguanine-paired adenine, 11th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, 2013/03/07, Florence, Italy
- ⑱ Kunihiko Sakumi, 他, Yusaku Nakabeppu, Control mechanism to maintain the low level of deoxyinosine in DNA, Keystone Symposium on Genomic Instability and DNA Repair (X6), 2013/03/07, Banff, Alberta, Canada
- ⑲ Zijing Sheng, 他, Yusaku Nakabeppu, 8-Oxoguanine causes complex neurodegeneration in a MUTYH-dependent manner, which can be efficiently suppressed by MTH1 and/or OGG1, The 8th 3R Symposium, 2012/11/28, Awaji

- ⑳ Eiko Ohta, 他, Yusaku Nakabeppu, 2-OH-ATP as a signal molecule for the oxidative stress in mammalian cells, The 8th 3R Symposium 2012/11/27, Awaji
- ㉑ Yoriko Akimoto, Yusaku Nakabeppu, Identification and quantification of radiation-induced modified purine nucleosides, The 8th 3R Symposium, 2012/11/27, Awaji
- ㉒ Zijing Sheng, 他, Yusaku Nakabeppu, 8-Oxoguanine in brain causes complex neurodegeneration through DNA repair, The 9th ASMRM and Chinese Mit'2012, 2012/11/03, Beijing, China
- ㉓ Mizuki Ohno, 他, Yusaku Nakabeppu, Influence of 8-oxoguanine on mitotic and meiotic chromosome, The 10th International Symposium on Chromosomal Aberrations, 2012/10/20, Amalfi, Italy
- ㉔ Zijing Sheng, 他, Yusaku Nakabeppu, Base excision repair by MUTYH initiates calpain/PARP-dependent neurodegeneration under oxidative stress, 第35回日本神経科学大会, 2012/09/19, 名古屋
- ㉕ Sugako Oka, 他, Yusaku Nakabeppu, Obesity and altered expression of genes related to Diabetes-mellitus in Alzheimer's disease mouse model, 第35回日本神経科学大会, 2012/09/18, 名古屋
- ㉖ Yusaku Nakabeppu, Altered expression of diabetes-related genes in Alzheimer's disease brains, 11th Surugadai International Symposium, 2012/07/31, Tokyo
- ㉗ Daisuke Tsuchimoto, 他, Yusaku Nakabeppu, Mechanism of genome instability triggered by deoxyinosine nucleotides and defense systems in mammalian cells, 4th US-JAPAN DNA REPAIR MEETING, 2012/04/13, Lessburg, VA, USA
- ㉘ Masaaki Hokama, 他, Yusaku Nakabeppu, Gene expression profiling of postmortem brains of patients with Alzheimer's disease pathology: The Hisayama Study, 41st Annual meeting of Society for Neuroscience, 2011/11/16, Washington, DC, USA
- ㉙ Sugako Oka, Yusaku Nakabeppu, MUTYH-initiated base excision repair triggers two distinct cell death pathways by monitoring 8-oxoguanine in nuclear and mitochondrial DNAs, Keystone Symposia on Stem Cells, Cancer and Metastasis, 2011/03/08, Keystone, CO, USA
- ㊀ Teruaki Iyama, 他, Yusaku Nakabeppu, NUDT16 is a (deoxy)inosine diphosphatase, and its deficiency induces accumulation of single-strand breaks in nuclear DNA and growth arrest, Keystone Symposia on Genomic Instability and DNA Repair, 2011/02/01, Keystone, CO, USA
- ㊁ Kunihiko Sakumi, 他, Yusaku Nakabeppu, The biological significance of ITPA protein and its substrates, ITP and dITP in mouse, BMB2010, 2010/12/07, 神戸
- ㊂ Yusaku Nakabeppu, 他, Quality control in the purine nucleotide pools is essential for maintaining genomic integrity in mammals, The 7th 3R Symposium, 2010/10/29, Toyama
- ㊃ Sugako Oka, 他, Yusaku Nakabeppu, MUTYH-initiated base excision repair triggers two distinct cell death pathways by monitoring 8-oxoguanine in nuclear and mitochondrial DNAs, The 7th 3R Symposium, 2010/10/26, Toyama
- ㊄ Nona Abolhassani, 他, Yusaku Nakabeppu, NUDT16 and ITPA play a dual protective role in maintaining chromosome stability and cell growth by eliminating dIDP/IDP and dITP/ITP from nucleotide pools in mammals, The 7th 3R Symposium, 2010/10/26, Toyama
- ㊅ Zijing Sheng, 他, Yusaku Nakabeppu, Base excision repair-mediated programmed cell death and neurodegeneration, 3rd International Genome Dynamics in Neurosciences Conference "DNA Repair and Neurological disease", 2010/07/19, Brighton, England, UK
- [その他]
ホームページ等
<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/nfg/index.html>
6. 研究組織
- (1)研究代表者
中別府 雄作 (NAKABEPPU, Yusaku)
九州大学・生体防御医学研究所・教授
研究者番号：30180350
- (2)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
研究者番号：50211933
- (3)研究分担者
土本 大介 (TSUCHIMOTO, Daisuke)
九州大学・生体防御医学研究所・助教
研究者番号：70363348
- (4)研究分担者 (平成22年度～23年度)
岡 素雅子 (OKA, Sugako)
九州大学・生体防御医学研究所・学術研究員
研究者番号：80467894
- (5)研究分担者
盛 子敬 (SHENG, Zijing)
九州大学・ヌクレオチドプール研究センター・助教
研究者番号：90467895
- (5)研究分担者 (平成25～26年度)
秋本 頼子 (AKIMOTO, Yoriko)
九州大学・生体防御医学研究所・非常勤研究員
研究者番号：50613254
- (6)連携研究者
大八木 保政 (OHYAGI Yasumasa)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号：30301336