



Title	DNA repair in the mouse CNS : Abnormal cerebellar development in XPA/CSB double knockout mice.
Author(s)	村井, 真知子
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45125
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 村 井 真 知 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (理 学)

学 位 記 番 号 第 18411 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 16 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

理学研究科生物科学専攻

学 位 論 文 名 DNA repair in the mouse CNS : Abnormal cerebellar development in *XPA/CSB* double knockout mice.
(マウス中枢神経系での DNA 修復-*XPA/CSB* 両遺伝子欠損マウスにおける小脳形態形成の異常)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 八 木 健

(副査)

教 授 升 方 久 夫 教 授 永 井 克 也

論 文 内 容 の 要 旨

色素性乾皮症 (XP : Xeroderma Pigmentosum) およびコケイン症候群 (CS : Cockayne syndrome) は、日光過敏による皮膚症状を特徴とするヒトの常染色体性劣性遺伝疾患であり、それぞれヌクレオチド除去修復 (NER) に関わる DNA 修復蛋白質の遺伝子異常が原因である。特に A 群色素性乾皮症 (XP-A)、B 群コケイン症候群 (CS-B) において、生後早期から進行性の神経症状を伴発するが、その原因は解明されていない。疾患モデル動物として作製された XP-A 原因遺伝子欠損マウス (*XPA*^{-/-} マウス)、CS-B 原因遺伝子欠損マウス (*CSB*^{-/-} マウス) は、ヒトとは異なり、神経症状は非常に軽微だった。これに対し、*XPA*、*CSB* 両遺伝子欠損マウス (*XPA*^{-/-} *CSB*^{-/-} マウス) では、XP-A、CS-B 患者と類似した神経症状が生後早期から観察され生後 20 日前後で死亡した。本研究では、*XPA*^{-/-} *CSB*^{-/-} マウスでのみ観察される神経症状の原因を明らかにすることを目的とし、生後 8 日齢、14 日齢、20 日齢の各遺伝子型マウスを用いて組織学的および免疫組織化学的解析を行った。その結果、*XPA*^{-/-} *CSB*^{-/-} マウスでは、特に小脳において著しい矮小化が観察された。さらに、小脳葉の形成不全やプルキンエ細胞の樹状突起の伸長異常、小脳外顆粒層に存在する神経前駆体細胞の増殖の減少、アポトーシス様細胞死の指標となる TUNEL 陽性細胞の増加が観察された。これらの結果から、小脳外顆粒層の神経前駆体細胞の増殖の減少とアポトーシスの増加による神経細胞の減少が形態形成の異常を引き起こし、*XPA*^{-/-} *CSB*^{-/-} マウスの運動失調の原因の一つとなっていることが考えられた。

次に、*XPA*^{-/-} *CSB*^{-/-} マウス小脳で観察された異常は、酸化的 DNA 損傷の蓄積の亢進によるものではないかと考え、酸化的 DNA 損傷の代表的なマーカーである 8-hydroxy-2'-deoxyfuanosine (8-OHdG) に対する抗体を用いた免疫組織化学染色を行った。しかし、生後 8 日齢においては、*XPA*^{-/-} *CSB*^{-/-} マウスの小脳外顆粒層における 8-OHdG 陽性細胞数に顕著な差異は観察されなかった。一方、生後 20 日齢では、内顆粒層において、8-OHdG 陽性細胞、TUNEL 陽性細胞がともに増加していた。このことは、*XPA*^{-/-} *CSB*^{-/-} マウスで観察された形態形成異常については、酸化的 DNA 損傷の蓄積とは独立したものであり、酸化的 DNA 損傷の蓄積の影響は小脳が形成された後に現れることを示唆している。本研究の結果は、XP-A、CS-B における神経症状のうち少なくとも生後早期から観察されるような症状については、酸化的 DNA 損傷の蓄積などによる神経変性よりも中枢神経系の形態形成異常が原因である可能性を示唆する。

論文審査の結果の要旨

本論文は、マウスモデルを用いて A 群色素性乾皮症原因遺伝子 (XPA) と B 群コケイン症候群原因遺伝子 (CSB) の脳神経疾患との関連について解析したものである。XPA と CSB の両遺伝子欠損マウスにおいて運動失調が認められた。また、XPA/CSB 両遺伝子欠損マウスでは小脳外顆粒細胞での発生期での細胞増殖能の低下、細胞死の増加が認められこれにより小脳発生の異常、運動失調となることが示唆された。また、生後 20 日齢の小脳内顆粒細胞における酸化的 DNA 損傷による細胞死も、XPA/CSB 両遺伝子欠損マウスにより増加していた。

本論文により、XPA/CSB の神経細胞分化、細胞死に関わるメカニズムが示唆された。よって学位博士 (理学) の授与に値すると考える。