

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | The role of DNA polymerase $\beta$ in cortical cell development   |
| Author(s)    | 大西, 公平  |
| Citation     | 大阪大学, 2016, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/59647">https://hdl.handle.net/11094/59647</a>   |
| rights       |   |
| Note         | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;大阪大学の博士論文について&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 論文内容の要旨

|  |   |
|--|---|
| 氏 名 ( 大 西 公 平 )  |   |
| 論文題名   | The role of DNA polymerase $\beta$ in cortical cell development<br>(大脳皮質の細胞分化におけるDNAポリメラーゼ $\beta$ の役割) |
| <p>論文内容の要旨</p> <p>DNA repair systems contribute to maintenance of the genome stability in neuronal as well as non-neuronal cells. The lack of DNA polymerase <math>\beta</math> (Pol<math>\beta</math>), a key enzyme in DNA base excision repair (BER), has been shown to cause massive apoptosis in the developing cortex. However, it is totally unknown how Pol<math>\beta</math> functions in cortical cell development. In this thesis, I addressed this issue by generating two distinct forebrain specific conditional knockout mice, Emx1-Cre/Pol<math>\beta^{\text{fl/fl}}</math> and Nex-Cre/Pol<math>\beta^{\text{fl/fl}}</math> mice, in which Pol<math>\beta</math> removal begins at progenitors and postmitotic neurons, respectively. In Emx1-Cre/Pol<math>\beta^{\text{fl/fl}}</math> mice, DNA double-strand breaks (DSBs) increased in neural progenitors, which lead to much elimination of cortical neurons via p53-mediated apoptosis. In contrast, DSB formation and apoptosis were faint in Nex-Cre/Pol<math>\beta^{\text{fl/fl}}</math> mice. The DSBs were predominantly found during S-phase in neural progenitors and remained unrepaired in postmitotic neurons in Emx1-Cre/Pol<math>\beta^{\text{fl/fl}}</math> mice. Induction of base damages remarkably enhanced DSB formation in cultured Pol<math>\beta</math>-deficient neural progenitors. Similar enhancement of DSB formation was also found by Vitamin C treatment which induces epigenetic DNA demethylation intermediate, 5-hydroxy-methylcytosine. These findings demonstrate that Pol<math>\beta</math>-dependent BER suppresses DSB formation in neural progenitors by repairing endogenous base damages and DNA demethylation intermediates, which contributes to postmitotic neuronal survival in the developing cortex.</p> |   |

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏 名 ( 大 西 公 平 )   |     |     |       |
|---|-----|-----|-------|
|   | (職) | 氏 名 |       |
| 論文審査担当者   | 主 査 | 教授  | 山本 亘彦 |
|   | 副 査 | 教授  | 八木 健  |
|   | 副 査 | 教授  | 古川 貴久 |
| <p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>大西公平君はDNA修復酵素の1つDNAポリメラーゼ<math>\beta</math>が脳皮質の細胞分化に対して果たす役割に関して研究を行いました。まず、DNAポリメラーゼ<math>\beta</math>が発生期脳皮質において神経前駆細胞の時期あるいは最終分裂後の時期から欠損する2種類のコンディショナルノックアウトマウスを作製し、発生期脳皮質におけるニューロンの生存・分化を調べました。その結果、前駆細胞の時期に塩基除去修復作用の欠損によりDNA2本鎖切断が増加し、それによって皮質ニューロンの細胞死が生ずることが明らかになりました。それと同時に、神経前駆細胞においてはDNA複製中に塩基除去修復の欠損によりDNA2本鎖切断が増加するメカニズムも明らかになりました。さらにその原因として、一般的な酸化ストレスに加えて、脱メチル化といったエピジェネティックな遺伝子発現制御に関与している可能性も提示しました。この成果は神経系の発生・分化に新しい切り口をもたらすものとして高く評価できます。本博士論文は、このようにオリジナリティーの高い成果であることから、学位を取得するのに十分であることを認めます。</p> |     |     |       |