OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The role of DNA polymerase β in postnatal hippocampal and cortical neuron development
Author(s)	植田, 尭子
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72614
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、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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　植田　尭子　）	
論文題名	The role of DNA polymerase β in postnatal hippocampal and cortical neuron development (海馬・大脳皮質神経細胞の生後発達におけるDNA polymerase βの役割)

論文内容の要旨

Genome stability is crucial for both genetic and epigenetic regulation in the nervous system throughout the life. Base excision repair (BER) pathway including DNA polymerase β (Polβ) is known to have a role in not only the removal of DNA base damage but also active DNA demethylation process. However, how genome maintenance by Polβ contributes to neuronal development and function remains unknown. To address this issue, I investigated genome stability, gene expression and functional aspects of conditional Polβ knockout mice, *Nex-Cre/Polβ*$^{fl/fl}$ mice, which lack Polβ expression in telencephalic excitatory neurons postmitotically. Immunohistochemical analysis with γH2AX antibody, a marker for DNA double-strand breaks (DSBs), showed the extensive DSB accumulation in Polβ-deficient hippocampal and cortical neurons during early postnatal development. Overexpression of Tet1 catalytic domain significantly increased DSBs in Polβ-deficient neurons. Inversely, overexpression of micro RNA targeting to Tet transcripts diminished DSB formation in Polβ-deficient neurons. Functionally, Polβ deficiency affected neuronal gene expression and dendrite formation of developing hippocampal neurons. Furthermore, behavioral analyses of *Nex-Cre/Polβ*$^{fl/fl}$ mice showed impaired spatial learning and contextual fear memory. Thus, genome maintenance by Polβ is required for active DNA demethylation in postnatal developing neurons, thereby contributes to gene expression, dendrite formation and learning and memory.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名（　植田　尭子　）			
	（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
	副 査	教授	山下 俊英

論文審査の結果の要旨

申請者は、DNA修復酵素DNA polymeraseβ (Polβ)の神経細胞の発達や機能における役割を、終脳の興奮性神経細胞特異的なPolβ欠損マウス(Nex-Cre cKO)を用いて、分子、細胞、さらには個体レベルで解析した。その結果、神経細胞におけるPolβの欠損は発達期に2本鎖DNA切断（DSB）を増大させ、これに付随して海馬での遺伝子発現異常、錐体細胞の樹状突起形成異常、さらに海馬依存的な記憶学習能力の異常を生じることを見出した。また、Polβ欠損によるDSBの増大は、同時期に生じるDNA脱メチル化反応に起因することを明らかにした。これらの結果から、発達期の神経細胞において、PolβはDNA脱メチル化依存的な塩基除去修復に関わり、神経細胞の発達におけるエピジェネティックな遺伝子発現制御、神経回路形成に関与することが示唆された。本成果は、発達期の神経細胞でのゲノム安定性とエピゲノム制御との新たな関係とその脳機能への関与を明らかにした独創性の高いものである。以上のことから、学位を授与するに十分値するものと認める。