

訳の段階で誤りを引き起こすため核ゲノム機能やミトコンドリア機能の低下を引き起こし、神経変性疾患や発がんなど老化に伴う生体障害の主要な原因の1つと考えられている。MTH1はこのような酸化ヌクレオチドを特異的に分解する活性を持つことから、活性酸素による生体障害の防御に重要な役割を持つと考えられる。我々は、ヒトMTH1の構造と機能の相関について詳細な解析を進めているが、今回 8-oxo-dGTP と 2-OH-dATP の識別に関わるアミノ酸残基を特定したので報告する。

P252 Alzheimer病における hOGG1 および hMTH1 の免疫組織化学的検討

飯田崇^{1,3}、古田晶子^{1,3}、岩城徹^{1,3}、中別府雄作^{2,3}

(1 九大医院脳研、2 九大・生医研、3 CREST・JST)

DNA の酸化損傷の防止ないし除去に関わる酵素 (hMTH1 と hOGG1-2a) の発現を Alzheimer 病 (AD) について免疫組織化学的に検討した。hMTH1 と hOGG1-2a (ミトコンドリア型) は正常脳で主に神経細胞に認められ、hMTH1 は海馬 (特に苔状線維系) に、hOGG1-2a は大脳新皮質に強く発現する傾向がみられた。AD において hMTH1 は CA3 で、hOGG1-2a は前頭葉で染色性が低下し、酸化損傷に対する防御機構が減退していると考えられた。hOGG1-2a の発現は神経原線維変化と共存しており、その形成にミトコンドリアの機能障害や活性酸素ストレスが関与する可能性が示唆された。

P253 Mutant tau TG miceにおけるNFT形成

高島明彦 (理研)

神経原線維変化は神経変性の共通の機構であり神経変性疾患では共通に見られる病理変化である。この病理変化は脳の一部領域では正常者でも脳老化に伴って観察することが出来ることから脳老化を示す病理変化の一つであると捉えることが出来る。これまで神経原線維変化を呈する動物モデルは存在していなかったが FTDP17 で見いだされた変異タウをマウスに発現することによって老化に伴って海馬領域に神経原線維変化と萎縮変性神経細胞が出現するマウスモデルの作製に成功した。このマウスは神経変性疾患の治療のみならず脳老化研究においても有用なモデル動物である。

P254 パーキンソン病モデルにおける神経細胞死とミトコンドリア機能障害

中井 正三、森 厚詞、渡部 昭仁、光本 泰秀 (大塚製薬 (株))

パーキンソン病の発症原因は不明であるが、同様の症状をヒトで引き起こす神経毒、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) の活性代謝物である 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) の作用点から、この疾患におけるミトコンドリア機能異常仮説が提唱されている。本研究では、これら毒素で処置したパーキンソン病モデルを用い、ドパミン神経細胞死並びにミトコンドリア機能障害について、神経生化学的、組織学的及び薬理学的的手法による詳細な解析を試みた。