

CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice

片山, 雄太

<https://hdl.handle.net/2324/1932000>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 論文博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：片山 雄太

論文名：CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice
(CHD8 のハプロ不全はマウスに自閉症様の表現型をもたらす)

区 分：乙

論文内容の要旨

自閉症スペクトラム障害(ASD)は、社会的相互作用およびコミュニケーションの障害、ならびに制限された反復的行動によって特徴付けられる一連の神経発達障害からなる障害である。ASDは高い遺伝性を示す強い遺伝的成分をもつ。近年、エクソームシーケンス解析によって、ASD患者における様々な遺伝子の *de novo* 変異に加えてクロマチンリモデリング因子をコードする遺伝子である *CHD8* が最も高頻度に影響を受ける遺伝子として同定された。*CHD8* 遺伝子変異が ASD の原因であるかどうか、さらにどのようにして ASD の形質を確立するのかは未知のままである。今回われわれは *Chd8* 遺伝子のヘテロ接合マウスが、不安、反復行動、および異常な社会的行動を含む ASD 様行動を示すことを報告する。*CHD8* ハプロ不全は、少数の特定の遺伝子の発現に顕著な変化はもたらさないが、ASD 患者の脳内で見られる変化を想起させる遺伝子について小さいが全体的な変化をマウスの脳内で引き起こす。Gene set enrichment analysis は遺伝子変異マウス胚において神経発達が遅れたことを明らかにした。さらに、*CHD8* の発現の減少は多くの神経細胞遺伝子の転写を抑制する RE-1 転写抑制因子(REST)の異常な活性化と関連していた。ASD を発症したヒトの脳においても REST 活性化が観察され、*CHD8* はマウスの脳において REST と物理的に相互作用することがわかった。したがってわれわれの結果は、*CHD8* ハプロ不全が ASD の非常に浸透性の危険因子であり、おそらく疾患の病因は神経発達の遅延に起因するという考えと一致する。