

## 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）

(別紙様式2)

氏名	片山 雄太			
論文名	CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	中島 欽一
	副査	九州大学	教授	目野 主税
	副査	九州大学	教授	神庭 重信

### 論文審査の結果の要旨

自閉症スペクトラム障害 (ASD) は、社会的相互作用及びコミュニケーションの障害や制限された反復的行動などによって特徴づけられる、神経発達障害を原因とする障害であり、高い遺伝性示す。近年、エクソームシーケンス解析により、ASD患者における様々な遺伝子変異が見つけられ、その中でクロマチンリモデリング因子CHD8をコードする遺伝子にも高頻度に変異が同定された。しかし、CHD8変異がASDの原因となりうるのか、またなり得た場合そのメカニズムはどのようなものであるのかについては不明であった。今回申請者は、*Chd8*遺伝子ヘテロ接合マウスが不安、反復行動、及び異常な社会的行動を含むASD様行動を示すことを見出した。CHD8ハプロ不全では、少数特定遺伝子に顕著な発現変化はもたらさないものの、ASD患者脳で見られる発現変化を想起させる遺伝子について、その変化量は小さいものの全体的な変化がマウス脳で誘導された。Gene set enrichment解析では、CHD8ハプロ不全マウス胎仔脳内で、神経発達の遅れが見られることが明らかになった。さらにCHD8は、多くのニューロン特異的遺伝子の発現を抑制する転写抑制因子 (REST/NRSF) と結合し、その転写抑制活性を阻害する可能性を示した。そのため、CHD8の発現が減少したプロ不全マウスでは、多くのREST/NRSF標的遺伝子の発現が亢進し、これが神経発達障害 (遅延) を引き起こし、結果として自閉症様行動が見られるのではないかと推察された。

これらの結果は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験では、まず、論文の研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及び関連事項について種々の質問が成されたが、それに対しいずれも概ね適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。