

## The Autism-Related Protein CHD8 Cooperates with C/EBP $\beta$ to Regulate Adipogenesis

喜多, 泰之

<https://hdl.handle.net/2324/2198513>

---

出版情報 : 九州大学, 2018, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

(別紙様式2)

氏名	喜多 泰之			
論文名	The Autism-Related Protein CHD8 Cooperates with C/EBP $\beta$ to Regulate Adipogenesis			
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	小川 佳宏
	副査	九州大学	教授	鈴木 淳史

### 論文審査の結果の要旨

本申請者は、この論文において、クロマチンリモデリング因子CHD8の脂肪細胞分化・発達における役割について研究を行った。

CHD8は、自閉症スペクトラム症 (ASD) の患者で最も変異が頻繁に見られる遺伝子がコードするタンパク質である。CHD8遺伝子変異をヘテロで持つ患者では、巨頭症、胃腸障害、痩せ型を特徴とするASDを発症することが知られている。また、CHDヘテロ変異によるこれらの表現型のほとんどは、神経発達遅延によるものであるとされているが、これまで「痩せ型」のメカニズムは不明であった。今回本申請者は、CHD8が脂肪細胞分化時にC/EBP  $\beta$  と結合し、その転写活性を亢進させることを明らかにした。その機能が損なわれるため、CHD8遺伝子欠損脂肪前駆細胞では、PPAR  $\gamma$  とC/EBP  $\alpha$  と言う2つの脂肪細胞分化に重要な転写因子の発現が上昇せず、脂肪細胞分化が障害されることも示した。さらに、白色脂肪前駆細胞特異的にCHD8遺伝子を欠損したマウスは、著しい脂肪組織量の減少が見られることも発見した。以上より、脂肪細胞分化時にCHD8はC/EBP  $\beta$  の活性を調節することで下流遺伝子の発現をコントロールしており、CHDヘテロ変異ASD患者では脂肪細胞の分化・発達が障害されるため、「痩せ型」を呈するものと考えられた。

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。

なお本論文は共著者12名であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。