

The autism-related protein CHD8 contributes to the stemness and differentiation of mouse hematopoietic stem cells

仁田, 暁大

<https://hdl.handle.net/2324/4475027>

出版情報 : 九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c)2021 The Authors. This is an open access article under the CC BY license

氏 名：仁田 暁大

論 文 名：The autism-related protein CHD8 contributes to the stemness and differentiation of mouse hematopoietic stem cells

(自閉症関連遺伝子 CHD8 はマウス造血幹細胞の幹細胞性と分化に寄与する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

本研究では自閉スペクトラム症 (ASD) の原因遺伝子である CHD8 による造血幹細胞での機能評価を行った。CHD8 は ASD の原因遺伝子として報告されて以来、神経系での研究が盛んに行われている一方で、ES 細胞や組織幹細胞で高発現しており、特に組織幹細胞における機能は多くが不明である。そこで、CHD8 の機能の全貌を解明するため、組織幹細胞でも特に研究が進んでいる造血幹細胞を用いた。方法は、血液細胞特異的 CHD8 欠損マウス及び p53/CHD8 二重欠損マウスを作製し、造血幹細胞からの分化系譜をフローサイトメトリーで評価した。さらに、造血幹細胞の RNA シークエンス解析、*in vitro* のコロニー形成能及び *in vivo* の骨髄移植実験を行い、その幹細胞性を評価した。

その結果、CHD8 欠損により、造血幹細胞からの分化に異常を来し、さらに、造血幹細胞の数が顕著に増加するが、*in vitro* 及び *in vivo* のアッセイで幹細胞性が著しく消失していることが明らかとなった。CHD8 欠損造血幹細胞の RNA シークエンス解析を行うと、コントロールに比べて p53 標的遺伝子の発現量が顕著に増加していることが明らかとなった。そこで、p53/CHD8 二重欠損マウスを作製し、同様に評価すると、追加で p53 欠損させることにより造血幹細胞の幹細胞性が部分的に回復した。したがって、造血幹細胞において、CHD8-p53 系はその機能維持に重要な役割を果たすことが明らかとなった。

