

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

(別紙様式2)

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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 新井 文用 副査 九州大学 教授 中島 欽一 副査 九州大学 教授 林 克彦

論文審査の結果の要旨

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 について、造血幹細胞における機能解析を行った。CHD8 は ASD の原因遺伝子として報告され、神経系での研究が盛んに行われてきた。一方で、CHD8 は ES 細胞や組織幹細胞で高発現することが知られているものの、特に組織幹細胞における機能は多くが不明であった。そこで、組織幹細胞でも特に研究が進んでいる造血幹細胞を対象として CHD8 の機能解析を行った。研究方法としては、血液細胞特異的 CHD8 欠損マウス及び CHD8/p53 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、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が生じ、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* のアッセイから幹細胞性が著しく消失していることが明らかとなった。また、CHD8 欠損造血幹細胞の RNA シークエンス解析の結果、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たところ、p53 を追加で欠損させることにより CHD8 欠損造血幹細胞の幹細胞性が部分的に回復することが分かった。これらの結果から、CHD8-p53 経路は造血幹細胞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。

以上の成績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、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を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。