

The complex etiology of autism spectrum disorder due to missense mutations of CHD8

白石, 大智

<https://hdl.handle.net/2324/7329437>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名： 白石 大智

論文名： The complex etiology of autism spectrum disorder due to missense mutations of CHD8

(CHD8遺伝子のミスセンス変異による自閉症発症の分子機序の解明)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

CHD8はATP依存性のクロマチンリモデリング因子であり、自閉スペクトラム症（ASD; Autism spectrum disorder）の患者において最も高頻度で変異が報告されている遺伝子である。これまでの研究によって、CHD8遺伝子のヘテロ欠損が培養細胞やマウス個体に与える影響については明らかになってきている一方で、CHD8遺伝子変異のうち最も多くの割合を占めるミスセンス変異に焦点を当てた研究はほとんどなく、これらの変異がどのようにしてASDの発症に寄与するのかについては未だに不明のままである。そこでわれわれは、ASD患者で報告されている全てのCHD8ミスセンス変異を6つの予測スコアを用いて特徴付け、それらの変異がCHD8の分子活性、胚性幹細胞の神経分化、マウスの行動に及ぼす影響を検証した。その結果、予測スコアの高い変異のみがマウスにおいてASD様の表現型をもたらすことが明らかとなり、ASD患者で報告されているCHD8ミスセンス変異の全てがASDの発症に直接的に関与しているわけではないことが示された。また、予測スコアの高い変異はクロマチンリモデリング機能の障害を介する、または介しないメカニズムによってASDを引き起こすことも明らかとなり、CHD8ミスセンス変異は様々なメカニズムによってASDの発症原因になっている可能性が示唆された。このように本研究は、CHD8のミスセンス変異によるASD発症の分子的基盤に関する知見を示すものである。