

クロマチンリモデリングと自閉症の発症機構

金沢大学医薬保健研究域医学系 組織細胞学
西山 正章

自閉スペクトラム症という疾患概念

自閉スペクトラム症（以下、自閉症）は社会性行動の障害および活動あるいは興味範囲のいちじるしい限局性（固執傾向）を主な特徴とする発達障害であり、さらに、不安の増加や注意力の障害といったさまざまな症状が合併することが多い。発症の頻度は人口の1.5%と非常に高く、社会的な損失の大きさからも病態の解明および治療法の確立が急務となっている。自閉症発症の原因には諸説あるものの、発生の初期から中期にかけての神経発達障害が関与するという説が有力視されている。自閉症の発症には遺伝的な要因が強く関与することが知られており、これまでに多くの原因遺伝子の候補が報告されているが、とくに、シナプス関連タンパク質、Wnt- β カテニンシグナル伝達系、クロマチンリモデリングにかかわる遺伝子の異常が自閉症の発症と強い相関を示す。さらに近年、自閉症の患者を対象とした大規模なエクソーム解析により、CHD8遺伝子をもっとも頻度の高いde novo変異遺伝子として報告され、自閉症の原因遺伝子のもっとも有力な候補として注目を集めている。これらの報告から、CHD8の機能異常が自閉症の発症の原因であることが推測されたが、これまで、その発症機構はおろか、CHD8遺伝子の変異が自閉症発症の原因であるという直接的な証拠も示されていなかった。

CHD8ヘテロ欠損マウスは自閉症様の行動異常を示す

自閉症の患者において発見されたCHD8遺伝子の変異はすべてヘテロ変異であったことから、CHD8のハプロ不全が自閉症発症の原因であると推測し、CHD8ヘテロ欠損マウスの行動を解析した。自閉症の患者においてよく観察される不安様の行動について、オープンフィールド試験、明暗選択箱試験、高架式十字迷路試験の3つの独立した行動試験により検証した。その結果、いずれの試験においてもCHD8ヘテロ欠損マウスにおいては不安様の行動が増加したことから、自閉症の患者の特徴が再現されることが示された。次に、社会性行動およびコミュニケーション能力を評価する社会的行動試験において、CHD8ヘテロ欠損マウスは初対面のマウスの近くにいる時間は長くなったものの、マウスのコミュニケーションである追いかけ行動や臭い嗅ぎ行動は減少した。この行動異常は一部の自閉症の患者にみられる受動型とよばれるタイプのコミュニケーション障害に似ていた。CHD8ヘテロ欠損マウスにおいて観察されたこれらの表現型は、このマウスが自閉症を発症していることを示唆しており、CHD8のハプロ不全が自閉症の発症の原因となることを意味した。

CHD8変異によるオリゴデンドロサイトの機能不全は自閉症様の行動異常を引き起こす

自閉症発症の原因となる神経細胞種を調べるために、CHD8ヘテロ欠損マウスで脳内の遺伝子発現解析を行ったところ、オリゴデンドロサイト関連遺伝子の発現がもっとも顕著に低下していた。そこで、われわれはオリゴデンドロサイトにおけるCHD8の機能に着目した。CHD8ヘテロ欠損マウスはミエリン形成の低下やランビエ構造の異常、神経伝導速度の低下などを示した。また、オリゴデンドロサイト特異的CHD8ホモ欠損マウスを作製したところ、これらのマウスがオリゴデンドロサイトの分化障害によるミエリン形成不全によって、生後まもなく死亡することが判明した。遺伝子発現解析を行ったところ、CHD8はMBPやPLP1などミエリン関連遺伝子のプロモーター領域に結合しており、CHD8の欠損によってこれらの遺伝子発現の変化が観察された。さらに、オリゴデンドロサイト特異的CHD8ヘテロ欠損マウスの行動解析を行ったところ、全身CHD8ヘテロ欠損マウスで観察された行動異常の一部が再現されることが判明した。これらの結果から、CHD8はミエリン関連遺伝子の発現を直接制御することによって、オリゴデンドロサイトの分化を制御しており、CHD8変異によるオリゴデンドロサイトの機能異常が自閉症発症の一因を担っている可能性が強く示唆された。

現在進行形の研究と将来展望

われわれの研究は、自閉症の原因遺伝子の有力な候補として注目されているCHD8遺伝子の変異により自閉症が発症することを直接的に示した、はじめての報告である。さらに、オリゴデンドロサイトにおけるCHD8遺伝子の変異は、自閉症の主要な行動異常を再現することを明らかにした。オリゴデンドロサイトと自閉症との関連はこの研究における重要な発見のひとつであるが、今のところ、オリゴデンドロサイトの機能異常による自閉症の発症機構の詳細は明らかにされておらず、今後の課題となっている。また、CHD8ヘテロ欠損マウスは、原因遺伝子、遺伝子発現のパターン、行動学的な異常など、ヒトの自閉症の特徴を多方面から再現することから、非常に信頼性の高い自閉症のモデル動物であるといえよう。モデル動物は研究ツールとしてだけでなく薬剤スクリーニングにも大いに役立つことから、自閉症の治療法の開発にも貢献するものと考えている。さらに、自閉症との関連が明らかにされたオリゴデンドロサイトは自閉症の新しい創薬ターゲットになりうる。すでにわれわれは、遺伝学的な手法および再ミエリン化薬剤の投与による治療の実験を進めており、自閉症の治療法への応用について検討している。

(主な発表論文)

- 1) Kawamura, A., Katayama, Y., [*Nishiyama, M.](#), Shoji, H., Tokuoka, K., Ueta, Y., Miyata, M., Isa, T., Miyakawa, T., Hayashi-Takagi, A., *Nakayama, K. I.: Oligodendrocyte dysfunction due to Chd8 mutation gives rise to behavioral deficits in mice. *Hum. Mol. Gen.*, (in revision). (***Co-corresponding author**)
- 2) Muto, Y., Moroishi, T., Ichihara, K., [*Nishiyama, M.](#), Shimizu, H., Eguchi, H., Moriya, K., Koike, K., Mimori, K., Mori, M., Katayama, Y., *Nakayama, K. I.: Disruption of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis promotes liver carcinogenesis. *J. Exp. Med.*, (査読有) 216: 950-965 (2019). (***Co-corresponding author**)