金沢大学 KANAZAWA UNIVERSITY
九州大学
九州大学広報室
〒819-0395 福岡市西区元岡 744
TEL:092-802-2130 FAX:092-802-2139
Mail:koho@jimu.kyushu-u.ac.jp
URL:https://www.kyushu-u.ac.jp

PRESS RELEASE（2021/02/03）

自閉症関連タンパク質による造血幹細胞の機能維持メカニズムを解明
ー　自閉症に対する新たな治療戦略の開発に期待　ー

九州大学生体防御医学研究所の中山 敬一 主幹教授、仁田 暁大 学術研究員、金沢大学医薬保健研究域医学系の西山 正章 教授らの研究グループは、自閉症の原因タンパク質である CHD8（※1）が、造血幹細胞（※2）の機能維持に重要な役割を果たすことを明らかにしました。

CHD8 は自閉症患者において最も高頻度で変異が認められている遺伝子です。CHD8 遺伝子に変異を持つ自閉症では、コミュニケーション異常や固執傾向といった自閉症特有の症状が認められます。そのため、神経系に特化した研究が盛んに行われていますが、CHD8 は神経系のみならず様々な組織で発現しており、特に幹細胞で高発現していますが、その機能はほとんどが不明でした。

本研究グループは、血液細胞に着目して解析すると、造血幹細胞で CHD8 の発現量が高いことを突き止めました。そこで、血液細胞における CHD8 の機能を詳細に解析するため、血液細胞特異的に CHD8 を欠損させたマウスを作製して解析しました。その結果、CHD8 を欠損した造血幹細胞は、異常な増生が認められるが、幹細胞としての機能は消失していました。この原因を突き止めるために、CHD8 欠損造血幹細胞を RNA シークエンス（※3）で網羅的に遺伝子発現状態を評価すると、がん抑制遺伝子の p53（※4）が活性化することで、造血幹細胞から分化した血液細胞を産生する過程で障害を来していることが明らかとなりました。さらに、CHD8 と p53 を共に欠損させたマウスを作製して解析すると、CHD8 欠損により生じた異常が部分的に回復することを突き止めました。

本研究により、自閉症発症の原因遺伝子である CHD8 が造血幹細胞において重要な機能を果たすことが明らかとなり、今後の CHD8 遺伝子に変異を持つ自閉症患者の効果的な治療法開発の扶翼となることが期待されます。本研究成果は、2021 年 2 月 2 日（火）午前 11 時（米国東部時間）に米国科学雑誌「Cell Reports」で公開されました。なお、用語解説は別紙を参照。

研究者からひとこと：CHD8 が機能しないことで血液の細胞を産生できなくなります。CHD8 に変異を持つ自閉症患者の治療には様々な組織や細胞で解析が必要となります。
今回の発見のように、非神経系での詳細な解析が、今後の治療法開発に繋がることが期待されます。

（参考図）造血幹細胞から産生される血液分化細胞
造血幹細胞から機能する血液細胞を産生させるためには、がん抑制遺伝子の p53 活性による分化の障壁を越える必要があり、CHD8 により p53 活性を抑えることで、この障壁を越えることを可能にすることを明らかにしました。

中山主幹教授

【お問い合わせ】 生体防御医学研究所　主幹教授　中山 敬一（なかやま けいいち）
TEL：092-642-6815　　FAX：092-642-6819
Mail：nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

別　紙

自閉症関連タンパクの造血幹細胞機能維持のメカニズムを解明
ー　自閉症治療の新たな治療戦略の開発に期待　ー

＜研究の背景と経緯＞

自閉症は有病率 1%を越える非常に頻度の高い神経発達障害で、胎生期の神経発生の異常により発症する脳の疾患です。近年の自閉症患者による遺伝子変異解析により、クロマチンリモデリング因子（※5）の一つである CHD8 が最も変異率の高い遺伝子であることが報告されたことで、非常に注目されています（図 1)。本研究グループは、CHD8 遺伝子に変異を持つ「自閉症モデルマウス」の作製を世界に先駆けて成功し、CHD8 変異による自閉症発症メカニズムの解明を行ってきました。CHD8 は自閉症の原因遺伝子であるため、多くの研究が神経系に特化したものである一方で、CHD8 の発現は非神経系でも非常に高く発現しています。特に胚性幹細胞や組織幹細胞など未成熟な細胞で高発現していることがわかっていましたが、非神経系の組織幹細胞での CHD8 の機能はそのほとんどがブラックボックスとなっていました。

＜研究の内容＞

非神経系の組織幹細胞における CHD8 の機能を評価するために、組織幹細胞研究でも多くの知見がある造血幹細胞の機能評価に着手しました。

造血幹細胞は、機能をもつ血液細胞を産生するまでに分化段階があるため、まず初めに、野生型のマウスの造血幹細胞と造血幹細胞から分化した細胞を各分化段階で CHD8 の発現量を比較しました。その結果、CHD8 は造血幹細胞で最も発現していることが明らかとなりました。次に血液細胞特異的に CHD8 を欠損するマウスを作製して解析しました。その結果、CHD8 を欠損した造血幹細胞は異常に増加しており、造血幹細胞から分化した細胞は顕著に減少していることが明らかとなり、さらに、末梢の血液細胞は有意に減少していることから汎血球減少を引き起こしていることが判明しました。また、増加した造血幹細胞はその機能が消失していることが明らかとなりました（図 2)。次に、CHD8 欠損により造血幹細胞からの血液細胞の供給ができない原因を調べるために、CHD8 欠損造血幹細胞を RNA シークエンスで網羅的に遺伝子発現状態を評価すると、がん抑制遺伝子の p53 の下流遺伝子の発現の顕著な上昇が認められました（図 3)。この結果は、定常状態で CHD8 が p53 活性を抑制していることが考えられます。

次に、p53 は細胞増殖や細胞死に深く関与しているため、CHD8 欠損造血幹細胞の細胞周期（※6）およびアポトーシス（※7）を評価しました。その結果、CHD8 欠損造血幹細胞は細胞周期が停止していることが明らかとなり、さらに、これらの細胞周期が停止した造血幹細胞はアポトーシスを引き起こしていました（図 4)。したがって、CHD8 を欠損した造血幹細胞は p53 活性が上昇することで、造血幹細胞からの分化に障害を来し、下流の血液細胞が産生できなくなるのと同時に、自己複製能を消失した後、アポトーシスを引き起こしていることが示唆されました。

最後に、CHD8 欠損による造血幹細胞の機能の消失が p53 の活性によるものなのかを評価するために、血液細胞特異的に CHD8 欠損するマウスに、追加で p53 遺伝子を欠損するマウスを作製しました。その結果、CHD8 を欠損した造血幹細胞に認められた、血液細胞の産生能や自己複製能が部分的に回復することが明らかとなりました（図 5)。

以上の結果より、造血幹細胞において CHD8 を欠損すると、p53 が活性化し、造血幹細胞の多分化能や自己複製能に障害を来すことが明らかとなり、CHD8 遺伝子に変異を持つ自閉症患者の治療を目指す際の重要な知見となります。

＜今後の展開と治療応用への期待＞

本研究結果は、CHD8 が神経系のみならず、造血幹細胞でも非常に重要な機能を果たすことが示されました。自閉症は胎生期の神経発生の異常により発症すると考えられていますが、CHD8 は出生後でも重要な機能を担っています。本研究結果が、今後の CHD8 をターゲットとした治療薬を開発する際の一助となることが期待されます。

＜参考図＞

図１　CHD8 によるクロマチンリモデリング

染色体（クロマチン）は、DNA がヒストンというタンパク質に巻き付いたヌクレオソームという構造をとることで、高度に折り畳まれて核の中に収納されています。遺伝子が発現する際には、この染色体が弛緩したり凝縮したりすることで制御されています。CHD8 はこの染色体の構造を変化させるクロマチンリモデリング活性を有しており、遺伝子の転写の ON と OFF を制御しています。

図２　CHD8 欠損により造血幹細胞の機能が障害される

造血幹細胞は、骨髄中にごく少数存在しています。正常なマウス造血幹細胞は全骨髄細胞の 0.01%存在しますが、CHD8 を欠損することでその割合は、およそ 0.3%以上と顕著に増加します（左図）。一方で、この増加した造血幹細胞は機能を失っているため、コントロールで認められるコロニーが形成されません（右図）。

図３　CHD8 欠損造血幹細胞では p53 下流遺伝子の発現が上昇している

CHD8 は p53 遺伝子と結合することで p53 下流遺伝子の発現を抑制しています。したがって、CHD8 を欠損すると p53 が活性化し、p53 下流遺伝子の発現が上昇します（左図）。RNA シークエンス解析から、CHD8 を欠損した造血幹細胞では p53 下流遺伝子の発現が顕著に増加していることが明らかとなりました。

図４　CHD8 欠損造血幹細胞は細胞周期が止まりアポトーシスを引き起こす

大半の造血幹細胞は定常状態では細胞周期サイクル回っていませんが（左図の青色枠内）、CHD8 欠損造血幹細胞では一時的に細胞周期に入るものの（左図の左上枠内）、そこで停止してしまうため、次のステップに進めなくなることがわかりました（左図）。さらに、CHD8 に欠損によりアポトーシスを引き起こしている細胞の割合がコントロールに比べて顕著に増加していました（右図）。

図 5　CHD8/p53 二重欠損造血幹細胞では幹細胞機能が回復する

CHD8 と p53 の両方を欠損させると、CHD8 欠損で認められた造血幹細胞の増加が顕著に減ることが明らかとなりました（上図）。さらに、CHD8 の欠損により失った造血幹細胞としての機能が、p53 を追加で欠損させることにより回復したため、コロニーを形成する能力がコントロールと同程度となりました。

＜用語解説＞

（※1）CHD8：Chromodomain Helicase DNA binding protein 8（CHD8)の略で、細胞内のエネルギーを使用して染色体構造を変化させ、遺伝子の発現調節を担うクロマチンリモデリング因子という一群のタンパク質の一種です。

（※2）造血幹細胞：大人では骨髄中に存在する組織幹細胞の一種です。全ての血液細胞に分化する能力を持っています。

（※3）RNA シークエンス：細胞から回収した RNA を次世代シークエンサーを用いて大量に読み込むことで、遺伝子の発現量を網羅的に解析する手法です。

（※4）p53：がん抑制遺伝子の一つで、様々な遺伝子の転写を制御することで、細胞増殖や細胞分化、細胞死や細胞老化など多岐に渡って細胞の運命決定を担っているタンパク質の一種です。

（※5）クロマチンリモデリング因子：染色体（クロマチン）構造を変化させる（リモデリング）機能を持つタンパク質で、遺伝子の発現量を調節する役割を担います。

（※6）細胞周期：細胞が増殖する際に、DNA 複製、染色体の分配、核分裂、細胞質分裂を経て 1 つの細胞が 2 つの細胞に分裂するまでのサイクルのことです。

（※7）アポトーシス：多細胞生物が細胞死を引き起こす際に、自己をより良い状態に保つために管理・調節されているプログラムされた細胞死のことです。

＜論文情報＞

タイトル："The Autism-Related Protein CHD8 Contributes to the Stemness and Differentiation of Mouse Hematopoietic Stem Cells"
（自閉症関連タンパク質 CHD8 はマウス造血幹細胞の幹細胞性と分化に寄与する）

掲載誌：Cell Reports, 2021

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

科学研究費補助金・特別推進研究
研究課題名：「幹細胞における細胞周期の制御と代謝系との連関に関する総合的研究」
研究代表者：中山 敬一（九州大学 生体防御医学研究所　主幹教授）
研 究 期 間：平成 30 年 4 月～令和 5 年 3 月

科学研究費補助金・新学術領域研究・マルチスケール精神病態の構成的理解
研究課題名：「トランスオミクスによる精神病態分子基盤の特徴量抽出」
研究代表者：片山 雄太（九州大学 生体防御医学研究所　助教）
研 究 期 間：平成 31 年 4 月～令和 3 年 3 月

＜お問い合わせ先＞

【研究内容に関すること】

九州大学 生体防御医学研究所　主幹教授　中山 敬一（なかやま けいいち）
TEL：092-642-6815　FAX：092-642-6819
Mail：nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

金沢大学 医薬保健研究域医学系　教授　西山 正章（にしやま まさあき）
TEL：076-265-2150
Mail：nishiyam@staff.kanazawa-u.ac.jp

【報道に関すること】

九州大学 広報室
TEL：092-802-2130　FAX：092-802-2139
Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

金沢大学 医薬保健系事務部総務課総務係
TEL：076-265-2109
Mail：t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp