

PRESS RELEASE (2024/03/04)

## 自閉症発症の分子メカニズムを解明

—CHD8 遺伝子変異による自閉症発症のリスク予測と実証—

### ポイント

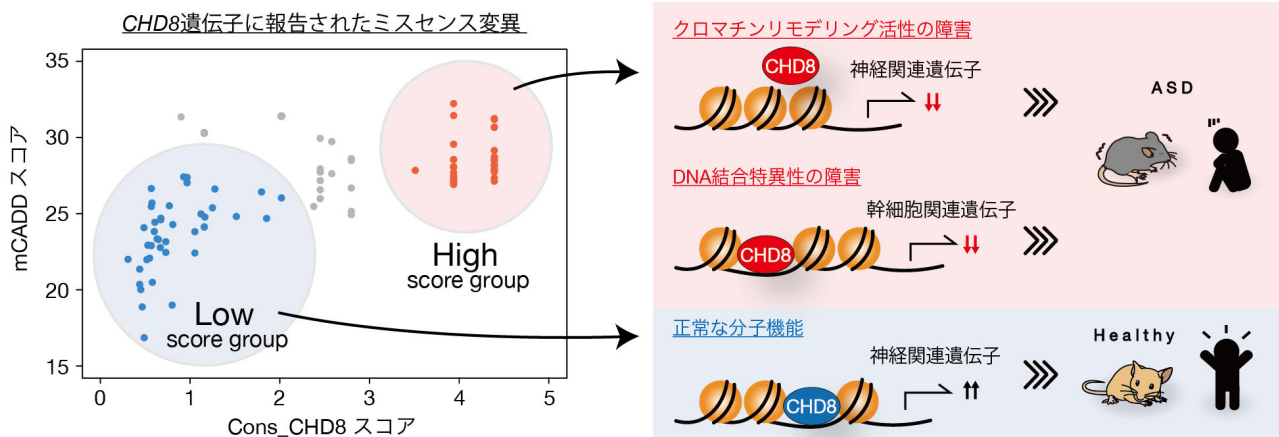
- ① CHD8 遺伝子は自閉症患者において最も多くの変異が報告されている遺伝子である。
- ② 本研究では、CHD8 遺伝子変異を6つのスコアによって特徴付け、実験的な検証をおこなうことで、自閉症発症の分子機序を複数同定した。
- ③ 本研究で確立したスコアは自閉症発症のリスク予測などへの応用も期待される。

### 概要

自閉症（※1）は「対人コミュニケーション障害」と「活動や興味の範囲の著しい限局性」を主な特徴とする神経発達障害であり、その発症頻度は総人口の約1.5%と非常に高い一方で、根本的な治療法や正確な診断方法などが確立されていないため、社会的にも大きな問題となっています。近年、自閉症患者を対象とした大規模な遺伝子変異探索がおこなわれた結果、CHD8 という遺伝子に最も多くの遺伝子変異が同定されたことから、現在 CHD8 は自閉症の病因・病態を理解するための代表的な遺伝子として世界的に注目を集めています。しかし、これまでは自閉症の発症原因として CHD8 タンパク質の量的減少に着目した研究がほとんどで、CHD8 タンパク質の機能障害を生じる変異についての解析は行われていませんでした。そのため、どの変異がどのような分子機序で自閉症の発症に関与しているのかについてはほとんど理解が進んでおらず、自閉症発症の分子基盤は未だに不明のままです。

九州大学 中山 敬一 主幹教授、白石 大智 大学院生、金沢大学 西山 正章 教授、藤田医科大学 宮川 剛 教授、長浜バイオ大学 白井 剛 教授らの研究グループは、自閉症患者における CHD8 遺伝子上のミスセンス変異（※2）に対して、様々な予測スコアを適用し、これらの変異が高いスコアを持つ群と低いスコアを持つ群に大別されることを見出しました。これらのうち代表的な変異について、CHD8 タンパク質の活性、幹細胞の神経分化、マウスの行動にどのような影響を及ぼすかについて検証したところ、高スコア群に含まれる変異のみが自閉症の発症に寄与することを明らかにしました。さらに、高スコア群の変異の中にはこれまで予想されていなかった経路を介して自閉症の発症に関与するものも見つかったことから、CHD8 遺伝子変異による自閉症の発症メカニズムは複数存在することが示唆されました。

本研究結果によって CHD8 遺伝子変異による自閉症発症の分子基盤に対する理解が深まり、新たな治療法の開発が期待されるほか、本研究で確立したスコアは自閉症発症のリスク予測や診断精度の向上にも役立つと期待されます。本研究成果は英国の雑誌「Molecular Psychiatry」に2024年3月5日（火）午前10時（日本時間）に掲載されました。



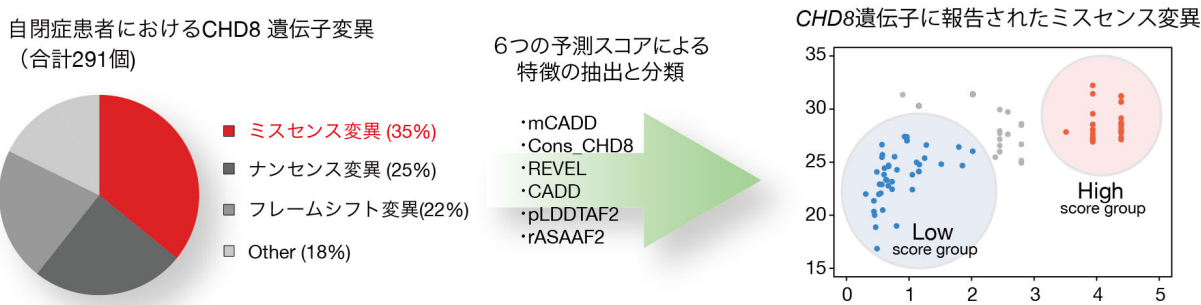
**高スコア群の変異は様々なメカニズムを介して自閉症の発症原因となる**

**【研究の背景と経緯】**

CHD8 遺伝子には現在、自閉症患者において 291 個の変異が報告されています。これまでに行われた研究は、自閉症の発症原因として CHD8 タンパク質量の減少に焦点を当てたものがほとんどであり、一般的にこのようなタンパク質量の減少はナンセンス変異 (※3) やフレームシフト変異 (※4) といった種類の遺伝子変異によって引き起こされると考えられます。しかし、CHD8 遺伝子上に報告されている変異の中でこれらの変異が占める割合はそれぞれ 2 割程度にとどまる一方、最も多くの割合を占めるのは 1 アミノ酸の変化だけを起こすミスセンス変異です。これらのミスセンス変異に関して、どの変異がどのようにして自閉症の発症に寄与しているかについて解析はほとんどされておらず、CHD8 遺伝子変異が自閉症の発症原因となるメカニズムの大部分は不明のままです。

**【研究の内容と成果】**

まず、私たちは 6 つの予測スコアを用いて CHD8 遺伝子上に報告されている全てのミスセンス変異の特徴を抽出し、分類することを試みました。その結果、CHD8 遺伝子のミスセンス変異は高スコアを持つグループと低スコアを持つグループに大別されることがわかりました (図 1)。



**図 1 CHD8 遺伝子のミスセンス変異は高スコア群と低スコア群に大別される**

そこで、これらの変異がどのようなメカニズムで自閉症の発症に寄与しているのかを解明するために、代表的ないくつかの変異を細胞やマウス個体に導入し解析をおこないました。その結果、高スコアの変異を導入した幹細胞では神経関連の遺伝子の発現が低下しており、神経細胞への分化が障害されていることがわかりました。さらにこれらの変異を導入したマウスでは、不安の増加や社会性行動の異常など

といった自閉症様の行動異常が見られることも明らかとなりました。また、このようにマウスにおける自閉症様行動の原因となった変異の中には CHD8 タンパク質の活性障害を伴うものと伴わないものがあることが分かり、このことから高スコアの変異はそれぞれ多様な分子機序を介して自閉症の発症に寄与している可能性が示唆されました。一方で、今回検証した低スコアの変異は全てタンパク質の活性や細胞の分化、マウスの行動に影響を与えなかったことから、これらの変異は自閉症発症の直接的な原因ではないことが示されました。このことから現在 CHD8 遺伝子上に報告されている全ての変異が自閉症の発症に直接関与しているわけではないことが示唆されました。(図2)。

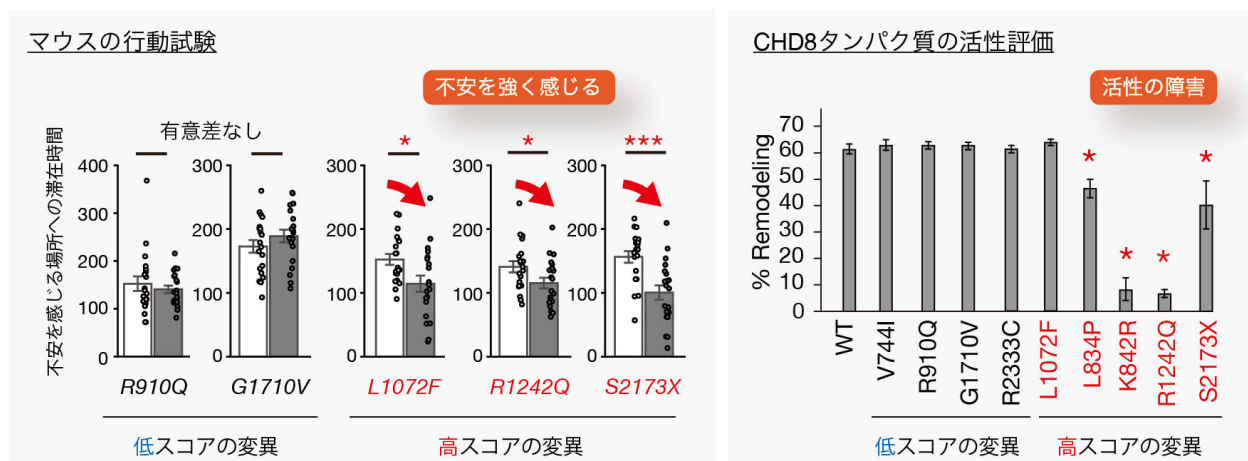


図2 高スコアの変異だけが分子活性障害やマウスにおける自閉症様行動の原因となる

#### 【今後の展開】

CHD8 遺伝子変異による様々な自閉症発症の分子機序が明らかになったことで自閉症の病因・病態の理解が進み、個別の発症メカニズムに基づいた適切な治療法の確立が期待されます。また、本研究で採用したスコアを用いることで自閉症の発症リスクをある程度予測でき、さらには自閉症の診断精度の向上にも役立つと考えています。

#### 【用語解説】

(※1) 自閉症：正式な名称としては自閉スペクトラム症や自閉症スペクトラム障害と定義されており、Autism spectrum disorder を略して「ASD」とも呼ばれます。

(※2) ミスセンス変異：あるアミノ酸が別のアミノ酸に置換される遺伝子変異で、全体のアミノ酸配列(CHD8 遺伝子の場合 2 5 8 1 アミノ酸)のうち1つにしか影響しません。

(※3) ナンセンス変異：変異の場所でアミノ酸配列の伸長反応が止まる遺伝子変異で、変異の場所以降全てのアミノ酸配列に影響します。また、その結果生じた途中の産物は分解されることが多く、タンパク質量の減少に繋がります。

(※4) フレームシフト変異：変異の場所で遺伝暗号が変化する遺伝子変異で、変異の場所以降全てのアミノ酸配列に影響します。また、その結果生じた異常なタンパク質は分解されることが多く、タンパク質量の減少に繋がります。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP23H00378、JP16H06276、JP22H04922）、MEXT Promotion of Distinctive Joint Research Center Program (JPMXP0621467949)、AMED (23wm0425002)の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Molecular Psychiatry

タイトル：The complex etiology of autism spectrum disorder due to missense mutations of CHD8

著者名：Taichi Shiraishi, Yuta Katayama, Masaaki Nishiyama, Hirotaka Shoji, Tsuyoshi Miyakawa, Taisuke Mizoo, Akinobu Matsumoto, Atsushi Hijikata, Tsuyoshi Shirai, Kouta Mayanagi, and Keiichi I. Nakayama

DOI：10.1038/s41380-024-02491-y

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授

中山 敬一（ナカヤマ ケイイチ）

TEL：092-642-6815 FAX：092-642-6819

携帯電話：090-3608-4654（24 時間対応可能）

Mail：nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

藤田医科大学 広報部

TEL：0562-93-2868 FAX：0562-93-4597

Mail：koho-pr@fujita-hu.ac.jp

長浜バイオ大学 アドミッション・オフィス 広報担当

TEL：0749-64-8100 FAX：0749-64-8140

Mail：kouhou@nagahama-i-bio.ac.jp

金沢大学 研究・社会共創推進部 研究推進課

TEL：076-264-5296 FAX：076-234-4016

Mail：rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp