

## 大人の発達障害を治療するための研究

西山正章

金沢大学医薬保健研究域医学系 組織細胞学

### 【研究の背景】

自閉スペクトラム症(ASD)は、社会的相互作用とコミュニケーションの障害、ならびに限定された反復的な行動によって特徴づけられる発達障害である。近年の ASD 患者を対象としたエクソーム解析で、クロモドメインヘリカーゼ DNA 結合タンパク質 8(CHD8)をコードする遺伝子は、ASD 患者において最も高頻度で変異している遺伝子座として報告された。マウスにおいて *Chd8* のホモ接合性の欠失は胎生致死になるのに対し<sup>1,2)</sup>、ヘテロ接合性変異マウスは巨頭症、不安様行動の増加、社会行動の変化、認知障害などの ASD 様表現型を示す<sup>3)</sup>。しかし、*Chd8* のヘテロ接合性変異が行動表現型に影響を与える責任細胞種については不明のままであった<sup>4)</sup>。

### 【目的および方法】

オリゴデンドロサイト系列細胞における CHD8 の役割を調べるために、われわれは *Olig1* プロモーターの制御下で Cre リコンビナーゼを発現するマウス(*Olig1-Cre* マウス)と、Floxed *Chd8* 対立遺伝子のヘテロ接合マウス(*Chd8*<sup>+/-</sup> マウス)を交配することにより、*Olig1-Cre/Chd8*<sup>+/-</sup> マウスを作製した。次にオリゴデンドロサイト系列細胞の CHD8 ハプロ不全が、*Chd8*<sup>+/-</sup> マウスと *CHD8* 変異を有する ASD 患者の両方でみられる ASD 様行動表現型の主な原因になり得るかどうかを調べた。

### 【結 果】

*Chd8*<sup>+/-</sup> マウスと同様に、*Olig1-Cre/Chd8*<sup>+/-</sup> マウスは、脳梁において髄鞘が薄く、g-ratio が高かった。蛍光免疫染色により、Caspr の染色の長さは *Olig1-Cre/Chd8*<sup>+/-</sup> マウスとコントロールマウスで差がなかったが、Nav1.6 の染色の長さは *Olig1-Cre/Chd8*<sup>+/-</sup> マウスで長く、*Olig1-Cre/Chd8*<sup>+/-</sup> マウスにおいてランビエ絞輪が広がっていることが示された。さらに、コントロールマウスと比較して、*Olig1-Cre/Chd8*<sup>+/-</sup> マウスの脳梁では、複合活動電位伝達の潜時が増加し、神経伝導速度が低下していた。

明暗選択箱試験では、*Chd8*<sup>+/-</sup> マウス以外のコントロールマウスと比較して、*Olig1-Cre/Chd8*<sup>+/-</sup> マウスでは明室の滞在時間が有意に減少していた。明室の中の移動距離は、*Olig1-Cre/Chd8*<sup>+/-</sup> マウスで大幅に減少しており、不安様行動の増加を示した。また、ASD の顕著な特徴である社会的相互作用の障害を評価するために行動テストを実施した。*Olig1-Cre/Chd8*<sup>+/-</sup> マウスでは、一回の接触あたりの接触時間は増加する傾向があり、総接触時間は大幅に増加していた。

### 【考 察】

髄鞘形成異常は、磁気共鳴画像法または死後脳解析から、一部の ASD 患者で検出されており、一部の ASD モデルマウスもオリゴデンドロサイト特異的遺伝子の発現減少および髄鞘形成異常を示すことが明らかになっている。しかし、これらの異常がニューロンの異常の二次的な影響なのか、それとも ASD の一次的な原因であるのかは不明のままであった。われわれの結果は、ASD 患者の髄鞘形成異常がいくつかの ASD 症状の一因となり得るという考えを支持している。

**【臨床的意義・臨床への貢献度】**

われわれの結果は、オリゴデンドロサイトの発達、髄鞘形成、および ASD の病因における CHD8 の役割を明らかにした。髄鞘形成障害が行動異常に寄与する可能性があることを考えると、髄鞘形成の促進は、ASD に関連した行動異常の治療のための潜在的な戦略の一つになる。われわれの結果は、オリゴデンドロサイトが ASD の病因において重要な役割を果たすことを示しており、特定の ASD 表現型の新しい治療法の開発に役立つ可能性がある。

**【参考・引用文献】**

- 1) Nishiyama M, et al. CHD8 suppresses p53-mediated apoptosis through histone H1 recruitment during early embryogenesis. *Nat Cell Biol.* 2009 Feb;11(2):172-82.
- 2) Nishiyama M, et al. Early embryonic death in mice lacking the beta-catenin-binding protein Duplin. *Mol Cell Biol.* 2004 Oct;24(19):8386-94.
- 3) Katayama Y, et al. CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. *Nature.* 2016 Sep 29;537(7622):675-9.
- 4) Kawamura A, et al. Oligodendrocyte dysfunction due to Chd8 mutation gives rise to behavioral deficits in mice. *Hum Mol Genet.* 2020 May 28;29(8):1274-91.