

(報告書様式)

2023年 5月 30日

金沢大学産学連携協力会 御中

## 第7回 若手研究者奨励賞 研究経過報告書

所 属 医薬保健研究域医学系  
職 名 助教

ふりがな かわむら あつき  
氏 名 川村 敦生

## 研究実施報告書

### (1) 応募研究テーマ名

オリゴデンドロサイトを標的とした自閉スペクトラム症の新規治療薬の開発

### (2) 研究の目的および要旨

自閉スペクトラム症（以下、自閉症）を含む発達障害の患者の多くは社会生活に支障を来しており、社会的にも大きな問題となっているため、その発症メカニズムの解明と治療法の開発が強く求められている。近年、クロマチンリモデリング因子 **CHD8** が最も有力な自閉症原因候補遺伝子として同定され、世界中で大きな反響を呼んでいる。申請者らはヒト自閉症患者の **CHD8** 変異を再現したモデルマウスを作製し行動解析を行ったところ、このマウスが自閉症様の行動異常を再現することを確認した [Katayama et al., *Nature* 537: 675-9 (2016)]。さらに、**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様の行動異常に関与することを実証した [Kawamura et al., *Hum. Mol. Genet.* 29:1274-91 (2020)]。

そこで本研究では、オリゴデンドロサイトに着目して自閉症の発症メカニズムを解明するとともに、オリゴデンドロサイトを標的とした薬剤・遺伝子レスキューによる自閉症治療への応用を目指す。

### (3) 採択されてからの研究の進捗状況

#### ①オリゴデンドロサイトにおける **CHD8** の機能

オリゴデンドロサイト特異的に **Chd8** を欠損させたマウスの脳を用いて網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、オリゴデンドロサイトの主要な機能である髄鞘形成に関わる遺伝子（髄鞘の構成分子や脂質・コレステロール代謝に関わる遺伝子）の発現が顕著に低下していた。ChIP-seq 解析から **CHD8** はこれらの遺伝子の転写開始点近傍に強く集積していることが明らかになっている。さらに **Chd8** 欠損によりこれらの遺伝子領域におけるクロマチンアクセシビリティが顕著に低下していた。以上の解析から、**CHD8** はクロマチン構造の調節を介した遺伝子発現制御によって髄鞘形成を制御しており、**Chd8** ヘテロ欠損による髄鞘形成能の低下が自閉症と関連していることが示唆された。

#### ②オリゴデンドロサイトにおける **CHD8** 遺伝子レスキューによる自閉症治療への応用

われわれは **Chd8** 遺伝子の途中に Cre 依存的に離脱可能なストップ配列を挿入した **Chd8** 変異マウスを作製した。このマウスは通常はストップ配列があるために **Chd8** がヘテロ欠損した状態になっており、Cre 依存的にストップ配列を除去することで **Chd8** の発現が回復することを確認した。われわれはこのマウスを用いてオリゴデンドロサイト特異的に **Chd8** の発現を回復させたマウスを作製して行動解析を行ったところ、全身 **Chd8** 変異マウスで観察された行動異常の一部が改善されることが明らかになった。これらの結果から、**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の発症に関与していることが示唆された。

### ③オリゴデンドロサイトを標的とした薬剤による自閉症治療への応用

①、②の解析から、*Chd8* 変異マウスにおいて髄鞘形成を促進させることで自閉症様の行動異常を改善させられるのではないかと考えた。最近の研究から、Clemastine や Solifenacin などの薬剤は髄鞘形成を促進することが複数報告されている [Feng et al., *Nat. Med.* 20: 954-960 (2014); Kavitha et al., *J. Neurosci.* 35:3676-88 (2015)]。そこでこれらの薬剤を *Chd8* 変異マウスに投与し、行動解析を行って *Chd8* 変異マウスで観察された自閉症様の行動異常が改善されるかどうかについて検討を行った。生直後もしくは成体の *Chd8* 変異マウスにこれらの薬剤を投与して行動解析を行ったが、行動異常の改善はみられなかった。今後は薬剤の投与量や投与時期などの条件を変更し、自閉症様の表現型を抑えられる条件を検討する。

### (4) 研究の成果

遺伝子発現解析の結果から、*Chd8* ヘテロ欠損によって髄鞘関連遺伝子の発現が低下することを明らかにした。また、遺伝学的にオリゴデンドロサイトにおいて *Chd8* の遺伝子発現を回復させたマウスは自閉症様の行動異常の一部が改善することを明らかにした。以上の結果から、オリゴデンドロサイトが自閉症の治療標的になり得ることが示唆された。

### (5) 今後の研究の推進方策

本研究により、オリゴデンドロサイトの機能を回復させるだけで自閉症様の行動異常を改善させることができる可能性が示唆された。しかし、オリゴデンドロサイトの機能を回復（髄鞘形成を促進）させる効果があると報告された既存薬を用いて投薬実験を行ったが行動異常を改善させるには至らなかった。現在、薬剤の投与量や投与時期などの条件を詳細に検討し、自閉症様の表現型が改善するかどうかの検証を進めている。また髄鞘形成を促進させる薬剤について網羅的なスクリーニングを行い、有効な新規化合物の探索も行う予定である。既存薬だけでなく新たな化合物を用いて自閉症の治療効果を検討することで、より効果的な治療薬の開発につながると考えている。

### (6) 研究発表

雑誌論文：

Kawamura, A. and Nishiyama M.: Deletion of the autism-related gene *Chd8* alters activity-dependent transcriptional responses in mouse postmitotic neurons. *Commun. Biol.*, in press.

### (7) その他顕著な成果

該当なし