

令和6年1月11日

各報道機関文教担当記者 殿

自閉症の原因タンパク質，男性不妊症に関与

金沢大学新学術創成研究機構／医薬保健研究域医学系の西山正章教授，医薬保健学総合研究科医学専攻医学博士課程の仁田原憲太，カリフォルニア大学デービス校の行川賢教授，九州大学大学院医学研究院の加藤聖子教授の共同研究グループは，**自閉スペクトラム症（以下，自閉症）の原因タンパク質の一つである CHD8（※1）が男性不妊症に関与していることを新たに発見しました。**

近年，不妊症は少子化問題とともに注目されている研究分野です。一方で，自閉症はコミュニケーション障害や限定された興味やこだわりといった特徴をもつ発達障害で，社会生活に支障を来す症状のため，その患者数の増加とともに大きな社会問題となっています。最近，自閉症患者において妊娠率が低いという結果が複数報告されていますが，これらの二つの疾患がどのように関係しているのかは不明でした。

本研究グループは，自閉症患者で最も高頻度に変異が認められる CHD8 というタンパク質に着目して研究を行いました。その結果，自閉症原因タンパク質 CHD8 は脳だけでなく，生殖器である精巣に強く発現していることを発見しました。さらに，生殖細胞において CHD8 を欠損させたところ，精巣は著明に縮小し，精子はほとんど作られない不妊症となることが分かりました。特に CHD8 を欠損させた生殖細胞では，減数分裂（※2）の進行に支障を来していることが分かりました。また，遺伝子発現解析から CHD8 は減数分裂の中でも特に DNA 二本鎖切断（※3）に必要なヒストンメチル化修飾酵素 PRDM9（※4）の発現量を調節していることを突き止めました。CHD8 は PRDM9 の調節を介して減数分裂の進行を制御しており，正常な精子形成に必要な不可欠な機能を有することを発見しました。

興味深いことに，CHD8 はヒストンメチル化修飾を介して自閉症発症に関与することが知られています。本研究では，CHD8 がヒストンメチル化修飾という共通の機序を介して，自閉症と不妊症という異なる疾患発症に寄与していることを発見しました。**本研究が端緒となり，自閉症や不妊症といった大きな社会問題となっている疾患の発症メカニズムの解明や治療法開発へとつながることが期待されます。**

本研究成果は，2024年1月16日9時（日本時間）に英国科学雑誌『*Nucleic Acids Research*』のオンライン版に掲載される予定です。

自閉症タンパク質 CHD8 と男性不妊症との関連を解明 — 自閉症と不妊症に共通する新たな治療戦略の開発に期待 —

【研究の背景】

自閉症とは、社会的相互関係の障害および限定された興味やこだわりといった特徴をもつ発達障害です。全人口の 44 人に 1 人という高い発症率や社会生活に支障を来す症状のため、大きな社会問題となっています。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判明し、非常に注目されています（図 1）。

近年、自閉症患者において妊娠率が低いという報告が複数されています。その原因として、自閉症患者の社会的な障害が影響しているのか、または自閉症と不妊症との二つの疾患に共通する原因があるのかはよく分かっていませんでした。

【研究成果の概要】

まず、全身の臓器で CHD8 の発現を解析したところ、脳とともに精巣で強く CHD8 が発現していることを発見しました。そこで、遺伝子操作で生殖細胞のみで CHD8 を欠損させたマウスを作製しました。CHD8 を欠損したマウスの精巣を調べたところ、精巣が著明に小さくなっており、精子が形成されていないことが分かりました（図 2）。そこで本研究グループは、精巣の正常な働きに CHD8 が重要で、CHD8 変異による精巣の機能異常が自閉症患者の不妊症の一因となっているのではないかと考え、精巣における CHD8 の機能解析に着手しました。

最終的に精子へと分化していく生殖細胞は、他の細胞と異なり減数分裂と呼ばれる特殊な細胞分裂を行うことが知られています。CHD8 を欠損させた生殖細胞では、減数分裂の進行が途中で停止し、最終的には細胞死に至ることが観察されました。特に、CHD8 を欠損すると減数分裂の初期に起こる DNA 二本鎖切断に障害が生じることが判明しました（図 3）。次に遺伝子発現解析を行い、CHD8 が減数分裂にどのように関与しているかを解析しました。その結果、CHD8 は減数分裂に重要な遺伝子の発現量を調節していることが分かりました。特に、減数分裂時の DNA 二本鎖切断に必要なヒストンメチル化修飾酵素である PRDM9 の発現量への関与が大きいことを突き止めました。

【今後の展開】

興味深いことに、CHD8 は自閉症発症についてもヒストンメチル化修飾を介した関与が報告されています。本研究の結果と併せて、自閉症原因タンパク質である CHD8 は、共通の機序を介して自閉症と不妊症の両方に関与していることが分かりました（図 4）。本研究により、自閉症と不妊症という社会的に重要な二つの疾患の発症メカニズムの解明につながり、共通の発症機序にもとづいた新規治療薬の開発が期待されます。

本研究は、以下の事業・研究領域・研究課題の支援を受けて実施されました。

科学研究費補助金・基盤研究（B）

研究課題名：「クロマチンリモデリング異常による発達障害の包括的理解と治療応用」

研究代表者：西山 正章（金沢大学医薬保健研究域医学系 教授）

研究期間：令和3年4月～令和6年3月

科学研究費補助金・挑戦的研究（萌芽）

研究課題名：「精巣-脳連関に基づく自閉症発症メカニズムの解明と新規治療法の開発」

研究代表者：西山 正章（金沢大学医薬保健研究域医学系 教授）

研究期間：令和4年6月～令和6年3月

日本医療研究開発機構・革新的先端研究開発支援事業（AMED-PRIME）

研究課題名：「クロマチンリモデリングによる神経発生制御と自閉症の発症メカニズムの解明」

研究代表者：西山 正章（金沢大学医薬保健研究域医学系 教授）

研究期間：令和元年10月～令和5年3月

科学研究費補助金・若手研究

研究課題名：「遺伝子重複モデルマウスを用いた発達障害の分子基盤の解明」

研究代表者：川村 敦生（金沢大学医薬保健研究域医学系 助教）

研究期間：令和3年4月～令和5年3月

科学研究費補助金・学術変革領域研究（A）

研究課題名：「モデルマウスによる自閉症の神経回路形成メカニズムの解明と治療応用」

研究代表者：川村 敦生（金沢大学医薬保健研究域医学系 助教）

研究期間：令和4年6月～令和6年3月

科学技術振興機構・次世代研究者挑戦的プログラム（JST SPRING）JPMJSP2135

研究課題名：「自閉症は大人になっても治せるか？」

研究代表者：仁田原 憲太（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻／次世代精鋭人材創発プロジェクト選抜学生）

研究期間：令和3年10月～令和6年3月

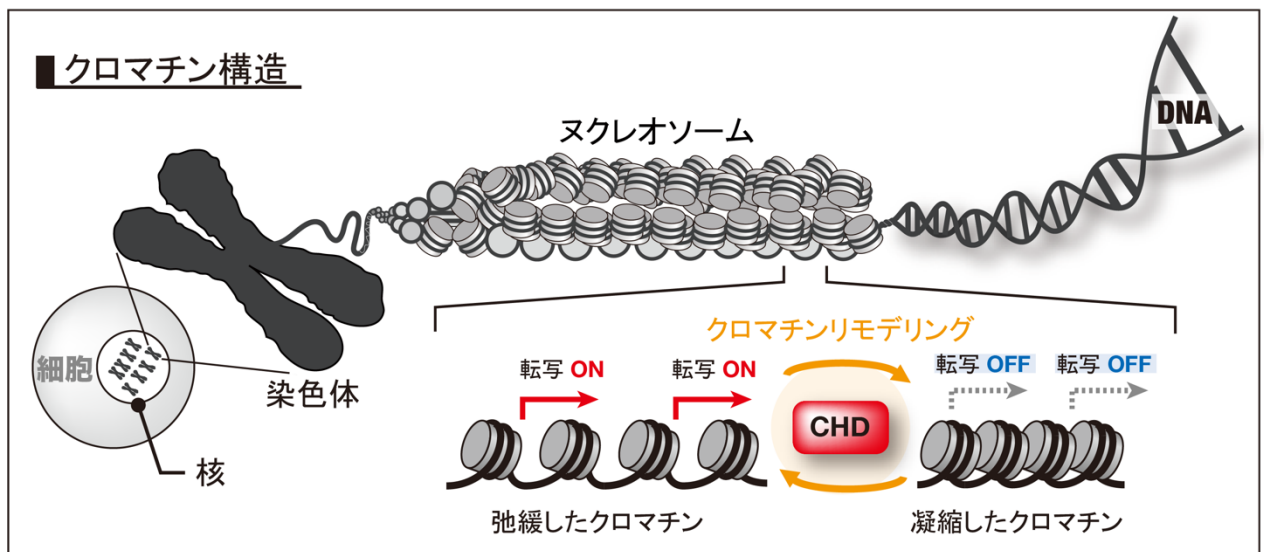


図1 CHD8によるクロマチンリモデリング

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。

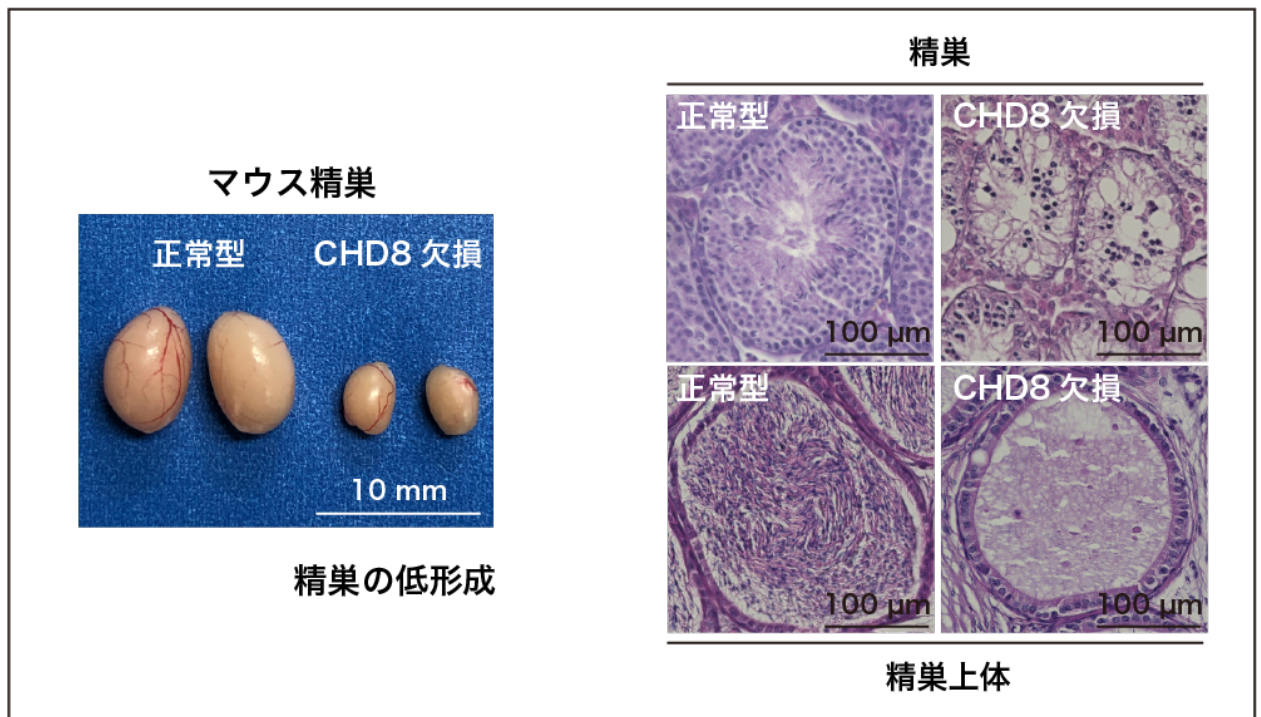


図2 CHD8欠損により不妊症となる

生殖細胞特異的にCHD8を欠損させたマウスは精巣の低形成を示します（左図）。精巣内で生殖細胞は成熟し、その後精巣上体中に成熟した精子として移りますが、生殖細胞特異的にCHD8を欠損させたマウスでは生殖細胞の分化が障害され、精巣上体内で精子が消失していました（右図）。

免疫組織学的染色による DNA 二本鎖切断の解析

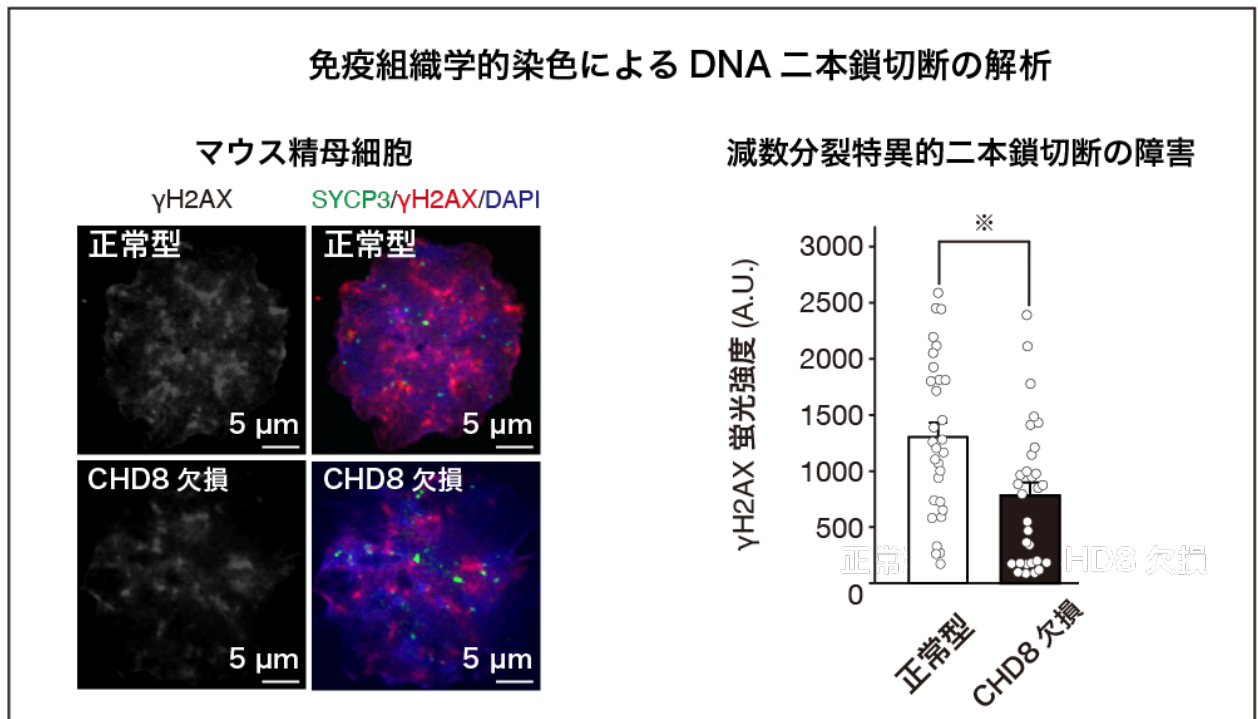


図3 CHD8 欠損により DNA 二本鎖切断が障害される

減数分裂の進行には精母細胞において DNA 二本鎖切断という過程を経ますが、CHD8 が欠損した精母細胞では二本鎖切断が障害され、二本鎖切断の指標である γ H2AX の発現が低下し（左図）、その蛍光強度が低下していました（右図）。左図中の SYCP3 は減数分裂時に現れる重要なタンパク質です。

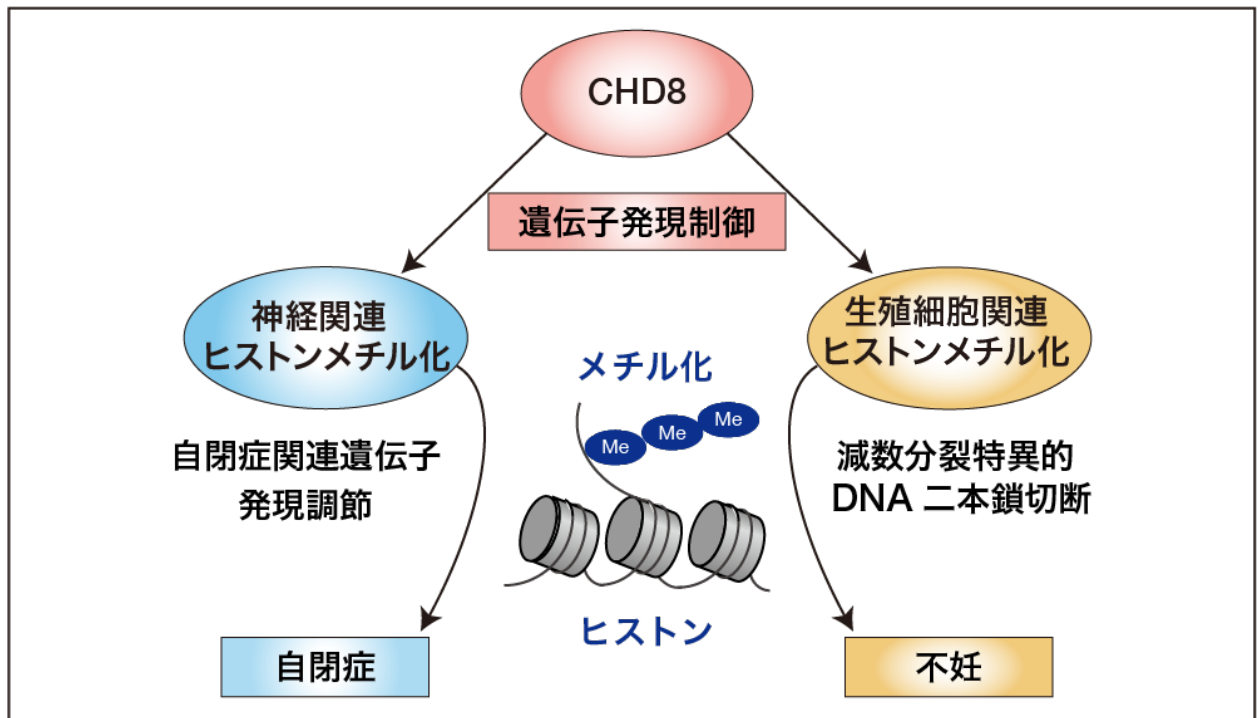


図4 CHD8 が自閉症、不妊症に関与する共通の機序

以前より CHD8 がヒストンメチル化を介して自閉症発症に関与するという報告がありましたが、今回の結果から CHD8 は不妊症に関しても共通の機序を介して発症に寄与することが分かりました。

【掲載論文】

雑誌名 : *Nucleic Acids Research*

論文名 : Chromatin remodeler CHD8 is required for spermatogonial proliferation and early meiotic progression

(クロマチンリモデリング因子 CHD8 は未分化精祖細胞の増殖と減数分裂初期の進行に必要である)

著者名 : Kenta Nitahara, Atsuki Kawamura, Yuka Kitamura, Kiyoko Kato, Satoshi H. Namekawa, Masaaki Nishiyama

(仁田原 憲太, 川村 敦生, 北村 友佳, 加藤 聖子, 行川 賢, 西山 正章)

掲載日時 : 2024 年 1 月 16 日 9 時 (日本時間) にオンライン版に掲載

DOI : 10.1093/nar/gkad1256

【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、遺伝子の発現量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 減数分裂

生殖細胞に特徴的な細胞分裂の仕組みです。主に生殖細胞が成熟する際に起こり、染色体の数が半分になる分裂のことです。

※3 DNA 二本鎖切断

ヒトを含めた生物の多くは DNA が 2 本でセットになる構造 (二本鎖) をとっています。減数分裂の際には、DNA の二本鎖が切断され部分的に入れ替わる過程を経ます。

※4 ヒストンメチル化修飾酵素 PRDM9

多くの遺伝子情報をもつ DNA は、ヒストンという構造物に巻きついて収納されています。そのヒストンの一部のアミノ酸がメチル化されることで、遺伝子の発現量が変化します。減数分裂初期においては、ヒストンメチル化は DNA 二本鎖切断が起こる箇所を指定する働きがあり、主に PRDM9 がその役割を担っていることが知られています。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学 新学術創成研究機構／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 携帯電話：080-1740-2041（24 時間対応可能）

FAX：076-234-4220

E-mail：nishiyam@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学 研究・社会共創推進部研究推進課研究推進総務係

山本 由紀子（やまもと ゆきこ）

TEL：076-264-5296

FAX：076-234-4016

E-mail：rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp