

提出日:2020 年 4 月 20 日

2019 年度 Bio-SPM 技術共同研究事業

研究成果の概要

実験課題名		クロマチンリモデリング因子 CHD8 の動態追跡による自閉症発症メカニズムの解明	
申請者 (実験責任者)	氏名	西山 正章	
	所属機関名・部局名	金沢大学医薬保健研究域医学系 組織細胞学	
	職名	教授	
利用した Bio-SPM 技術 (該当の技術の右欄に○)		<input type="radio"/>	超解像 AFM(FM-AFM 及び、3D-AFM)
		<input type="radio"/>	高速 AFM
			SICM
NanoLSI 受入担当教員名		福間 剛士 教授、古寺 哲幸 教授	

研究の背景と目的

CHD8 は ATP 依存性クロマチンリモデリング因子であり、クロマチンの構造変化によって転写を調節することが知られている。近年、自閉症患者における大規模な原因遺伝子探索によってクロマチンリモデリング因子 CHD8 が自閉症原因遺伝子の最有力候補として同定された。われわれのグループは、自閉症患者で報告された CHD8 変異を模倣した全身 CHD8 ヘテロ欠損マウスを作製し行動解析を行ったところ、自閉症を特徴付ける行動異常が再現されることを確認した。さらに遺伝子発現解析によって神経発生の重要な制御因子である REST が異常活性化しており、ヒトでの知見と同様に神経発生遅延が起こることを実証した。CHD8 変異による自閉症の発症メカニズムを解明するためには、CHD8 がどのようにクロマチンリモデリングを行っているかを直接観察する必要がある。この目的のために、AFM を用いて CHD8 によるクロマチンリモデリングの動的挙動をリアルタイムに観察することにした。さらに変異型 CHD8 でも同様の解析を行い、CHD8 変異による自閉症の発症メカニズムを明らかにし治療への応用を目指す。

研究の成果

①高速 AFM による CHD およびヌクレオソームの構造決定

現在までに、われわれは CHD タンパク質単量体およびヌクレオソームとの結合状態をリアルタイムに観察することに成功している。CHD タンパク質を高速 AFM 下で観察したところ、各ドメイン構造が明確に同定でき、また非ドメイン領域はフレキシブルに可動することが判明した。

②高速 AFM による CHD のクロマチンリモデリング反応の観察

次に上述のサンプルを用いて、高速 AFM 下でリアルタイムにクロマチンリモデリングを観察したところ、CHD/ヌクレオソーム複合体は、比較的安定な Histone-bound 状態と不安定な DNA-bound 状態の間を遷移する様子が観察された。

※本様式 4 は、“事業成果報告”として、ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限:2020 年 5 月 8 日(金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先:金沢大学 WPI-NanoLSI Bio-SPM 技術共同研究事業担当係 E-mail: Bio-spmscr_nano@ml.kanazawa-u.ac.jp