

MINI REVIEW・第12回若手研究者育成プログラム奨励賞

ヒストンメチル基転移酵素 KMT2C のハプロ不全による
自閉スペクトラム症の分子病理と治療展望

中村 匠

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) の遺伝学的解析は、近年著しい進歩を遂げている。特に、患者群 20,627 人、対照群 42,610 人を対象とした近年もっても大規模な、タンパク質のコード領域上に存在する希少変異に着目した全エクソーム解析により、もっとも厳しい有意水準を超える有力な ASD 関連遺伝子が 72 個報告された¹⁾。

これらのうち、*Lysine methyltransferase 2c* (*KMT2C*) 遺伝子は、ヒストン H3 の 4 番目のリジン (H3K4) のメチル基転移酵素をコードする。H3K4 メチル化の制御因子は、ASD だけでなく、統合失調症などのほかの精神神経疾患に関与しており²⁾、認知機能や脳の発達に重要な役割を果たすことが予測される一方で、*KMT2C* のハプロ不全による ASD の病態メカニズムは不明であった。

これに迫るべく、筆者らはまず、構成妥当性を満たすモデルマウスの作製に着手し、ヘテロ接合の機能喪失型変異を有する *Kmt2c* ヘテロ変異マウス (以下、*Kmt2c* 変異マウス) を、CRISPR/Cas9 系により樹立した²⁾。樹立した変異マウスの表面妥当性を検討するため、行動テストバッテリーを実施したところ、*Kmt2c* 変異マウスは、スリーチャンバー社会性試験において社会性の低下、インテリケージを用いた行動評価においてルール変化に対する柔軟性の低下などを示唆する結果を示した。これらは、ASD 患者に特徴的な症状に類似した表現型であるため、*Kmt2c* 変異マウスは、ASD モデルマウスとしての表面妥当性を満たしていると考えられた。

次に、*Kmt2c* 変異マウスにおける ASD 様行動に潜む分子基盤を明らかにするために、成体マウスの (シングルセル単離されていない) バルク脳サンプルを用いた RNA-sequencing (RNA-seq) を行い、*Kmt2c* 変異マウス脳における有意な発現変動遺伝子群を同定した。下流解析として、これら発現変動遺伝子に、既知の ASD 遺伝リスクがエンリッチしているかを評価した。具体的には、発現変動遺伝子群と、1) 希少変異解析による ASD 関連遺伝子、2) ASD のゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) データによって推測される ASD リスクと関与するゲノム領域、3) ASD 患者死後脳における発現変動遺伝子との比較を行った。その結果、これらの既知の ASD 遺伝リスクが、発現上昇遺伝子群に有意に集積していることを明らかにした。

次に、発達初期における脳細胞内の分子変化を調べるために、生後 4 日齢の新生児マウスの脳を用いたシングルセル RNA-seq を行った。その結果、放射状グリ

アや未成熟神経といった、神経系分化の初期の細胞群が、期待値よりも多い発現変動遺伝子の数や、それら発現変動遺伝子への既知の ASD 遺伝リスクの集積を示す傾向が強かった。本結果は、*Kmt2c* ハプロ不全の影響は神経系分化の早い段階から生じ、病態に関与していることを示唆している。一方で、特定の細胞種が著しく増減していることを示唆する所見は観察されなかった。

最後に、治療介入の可能性を探るため、*Kmt2c* 変異マウスの ASD 様行動が、薬剤投与によって改善されるかを検討した。ここでは、H3K4 にメチル基を付与する *KMT2C* の欠損の影響を打ち消すと予測される、ヒストン脱メチル化酵素 (lysine-specific demethylase 1 : LSD1) の阻害剤に着目した。LSD1 阻害剤 Vafidemstat (Oryzon Genomics, S.A.) を 4 週間飲水投与した後に行動評価を行ったところ、*Kmt2c* 変異マウスが示す社会性の低下が、薬剤投与群では回復していることを見いだした。また、薬剤未投与の *Kmt2c* 変異マウス脳において有意に発現変動していた遺伝子のうち、88.3% が薬剤投与によって逆方向に制御されていることを明らかにした。

本研究は、ASD および H3K4 メチル化研究の新たなマウスモデルを報告し、*KMT2C* ハプロ不全による ASD 様表現型の分子基盤の一端を明らかとした。加えて、LSD1 阻害剤によって、これら表現型が回復することを報告した。LSD1 阻害剤は、ほかの ASD および統合失調症マウスモデルへの治療効果が報告されていることを考えると、さらなる検証が必要ではあるものの、転写制御に異常を示す精神神経疾患患者群に対する治療効果が期待される。

本稿に記載の筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Fu JM, Satterstrom FK, Peng M, et al (2022) Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. *Nat Genet*, 54 : 1320-1331.
- 2) Nakamura T, Yoshihara T, Tanegashima C, et al (2024) Transcriptomic dysregulation and autistic-like behaviors in *Kmt2c* haploinsufficient mice rescued by an LSD1 inhibitor. *Mol Psychiatry*, online ahead of print.
- 3) Singh T, Poterba T, Curtis D, et al (2022) Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*, 604 : 509-516.