

News Release

※本件に係る**報道解禁**

日本時間 5月26日(月) 午後6時
(新聞は5月27日(火) 朝刊 から)

なお、解禁時間につきましては Nature
Communications 誌からの指定となっております。



金沢大学
KANAZAWA
UNIVERSITY



富山大学
UNIVERSITY OF TOYAMA

令和7年5月21日

各報道機関文教担当記者 殿

遺伝子重複による新たな発達障害 モデルマウスを開発

— 発達障害の発生メカニズム解明と新たな治療戦略の開発に期待 —

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、医薬保健研究域医学系の川村 敦生 助教（研究当時、現・カリフォルニア大学バークレー校 博士研究員）、富山大学学術研究部医学系の高雄 啓三 教授らの研究グループは、**自閉スペクトラム症（以下、自閉症）の関連遺伝子である CHD8（※1）の重複（遺伝子の過剰発現）が、発育遅延、過活動行動、小頭症などの神経発達異常を引き起こすことをマウスモデルで明らかにしました。**

自閉症を含む発達障害は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。CHD8 遺伝子は、自閉症の原因遺伝子の中でも特に変異頻度が高いことで知られており、これまで遺伝子の機能喪失（欠損）による影響について多くの研究が行われてきました。一方で、CHD8 遺伝子座を含む染色体領域のコピー数増加（重複）（※2）が発達障害の患者から相次いで発見されています。しかし、CHD8 の重複が脳発生や発達障害の病態にどのような影響を与えているかは不明でした。

本研究グループは、CHD8 遺伝子のコピー数が増加した状態を再現するため、同遺伝子を過剰発現させたマウスを新たに作製し、その影響を詳細に解析しました。その結果、CHD8 重複マウスでは胎生期から脳の発生が遅れ、小頭症を呈することが確認されました。このマウスでは、神経前駆細胞の分化異常が生じ、大脳皮質における深層ニューロンの産生が著しく減少していました。さらに、遺伝子発現解析の結果、過剰な CHD8 の発現は、神経発生に関与する遺伝子のエンハンサー領域（※3）への CHD8 の異常な結合を引き起こし、それに伴って転写制御の破綻が生じていることが明らかになりました。

この CHD8 重複マウスの行動解析の結果、このマウスは CHD8 遺伝子の重複が見られる発達障害患者によく報告されている、多動傾向や不安様行動の低下といった行動変化を示しました。これらの行動異常の一部は、自閉症の治療に用いられる抗精神病薬リスペリドン（※4）の投与によって改善されることが示され、CHD8 重複による行動異常に対する治療的介入の可能性が示唆されました。**本研究により、発達障害の発生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、2025年5月26日午後6時（日本時間）に英国科学雑誌『Nature Communications』のオンライン版に掲載される予定です。

【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 36 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)。

一方で、CHD8 遺伝子座を含む染色体領域のコピー数増加 (重複) が発達障害の患者から相次いで発見されています。しかし、CHD8 の重複が脳の発達や発達障害の病態にどのような影響を及ぼすかについては、これまで明らかにされていませんでした。

【研究成果の概要】

本研究グループは、遺伝子改変技術を用いて CHD8 遺伝子をノックイン (※5) し、CHD8 のコピー数が増加した状態を再現したマウスの作製に成功しました。このマウスは出生時から体が小さく、発育遅延を示しました。このマウスの脳を調べたところ、胎生後期から脳の成長が遅れて小頭症を呈し、MRI 解析によって高次脳機能に関わる前頭前皮質の体積が顕著に減少していることが分かりました (図 2)。次に小頭症の原因を探るために脳の組織学的解析を行った結果、CHD8 が過剰な状態では、神経前駆細胞の増殖と分化のバランスが乱れ、大脳皮質における深層ニューロンの産生が著しく減少することが判明しました。さらに、網羅的な遺伝子発現解析とクロマチン解析により、CHD8 の過剰発現が神経発生に関わる遺伝子のエンハンサー領域への異常な結合を引き起こし、それに伴う転写制御やクロマチン構造の変化が広範囲にわたって生じることが明らかになりました。

CHD8 遺伝子の重複が見られる発達障害の患者では、知的障害、多動、攻撃的行動などの行動異常が観察されています。そこで CHD8 重複マウスの行動解析を行い、患者の症状が再現されるかどうかについて検討しました。その結果、このマウスは多動、不安様行動の低下、感覚異常、および逆転学習課題に対する柔軟性の低下など、複数の行動異常を示すことが判明しました。さらに、これらの行動異常の一部は、自閉症の治療にも用いられる抗精神病薬リスペリドンの投与によって改善されることを突き止めました (図 3)。

【今後の展開】

CHD8 はこれまで、自閉症の原因遺伝子として主にその「機能喪失」が注目されてきましたが、本研究は「機能過剰」もまた神経発達に大きな影響を及ぼすことを初めて示しています (図 4)。また、抗精神病薬リスペリドンによって一部の行動異常が改善されたことから、CHD8 関連の行動障害に対する治療的介入の可能性も示されました。本研究成果は、自閉症や ADHD などの発達障害の病態理解を一層深め、個別化医療や行動症状に着目した新たな治療戦略の確立に向けた重要な足がかりとなると考えられます。

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。

研究代表者：西山 正章（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）

科学研究費補助金・基盤研究（B）（21H02847）

科学研究費補助金・基盤研究（A）（24H00627）

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）
（JP22gm6310008）

日本医療研究開発機構・脳神経科学統合プログラム（個別重点研究課題）
（JP24wm0625316）

研究代表者：川村 敦生（研究当時、金沢大学医薬保健研究域医学系 助教）

日本学術振興会・特別研究員奨励費（21J00911）

科学研究費補助金・若手研究（21K15726）

科学研究費補助金・学術変革領域研究（A）「グリアデコード」（21H05619）

科学研究費補助金・学術変革領域研究（A）「適応回路センサス」（22H05493）

科学研究費補助金・若手研究（23K14795）

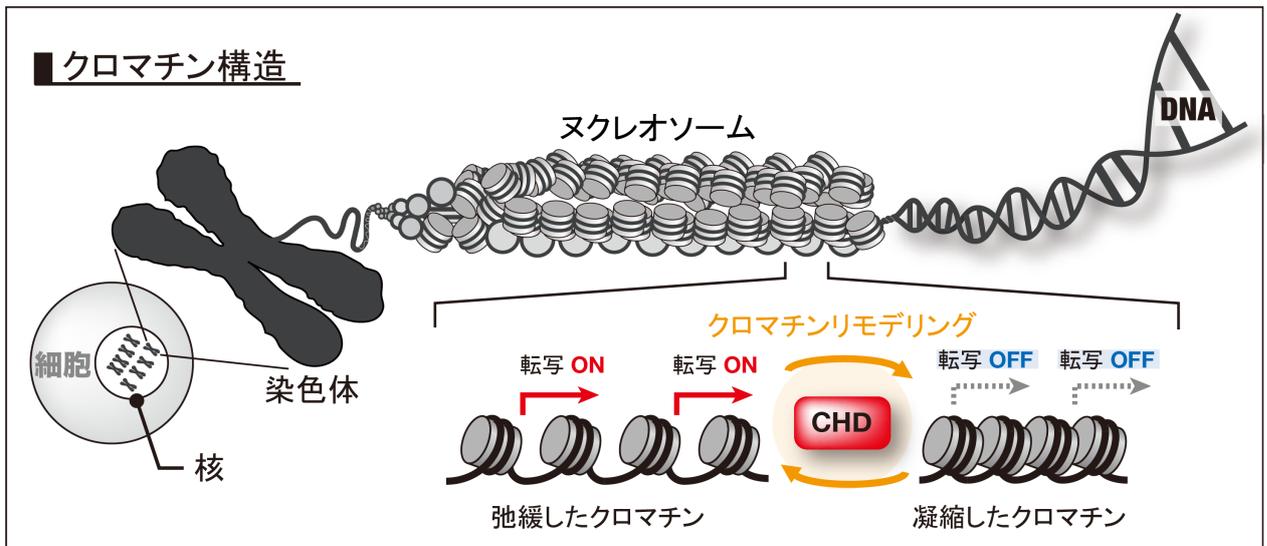


図1 CHD8によるクロマチンリモデリング

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。

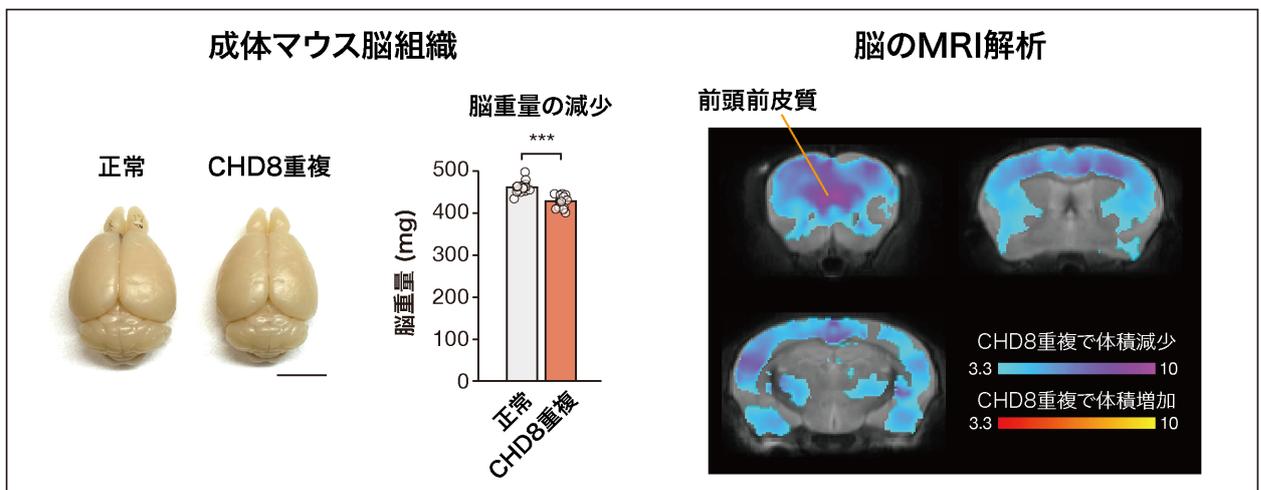


図2 CHD8 重複により小頭症となる

CHD8 重複マウスは小頭症を呈します（左図）。MRI 解析の結果、大脳皮質全体の体積が減少しており、その中でも特に前頭前皮質の体積が顕著に減少していることが分かりました。（右図）。

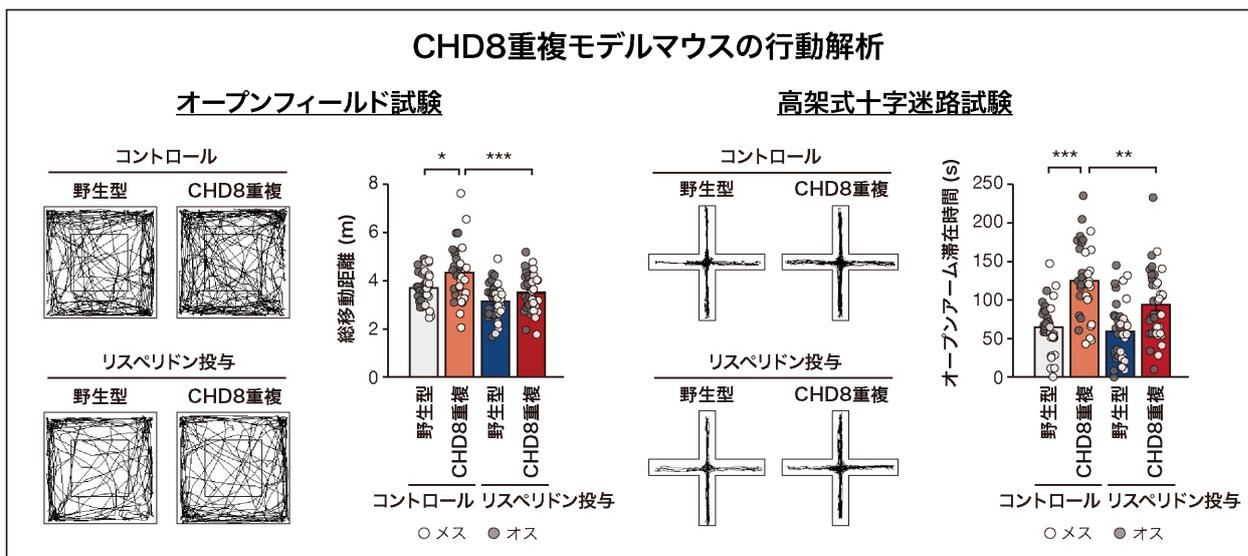


図3 CHD8 過剰発現マウスは多動と不安様行動の減少を示す

オープンフィールド試験において、CHD8 重複マウスは総移動距離が増加することから多動を示すことが分かりました（左図）。また、高架式十字迷路試験では、CHD8 重複マウスはオープンアームの滞在時間が増加することから不安様行動が減少することが分かりました（右図）。これらの行動異常は抗精神病薬リスペリドンの投与によって改善されました。

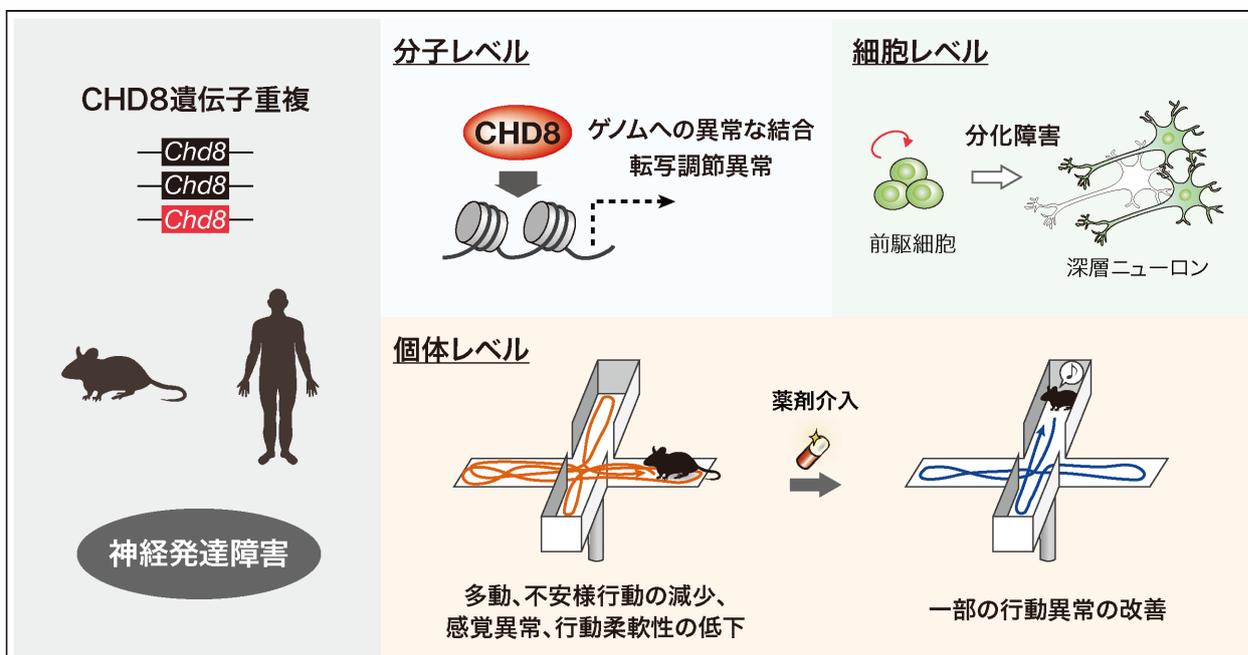


図4 CHD8 重複による発達障害モデルの発生メカニズム解明と治療応用

本研究グループは、新たに CHD8 重複させたマウスを作製し、CHD8 重複がもたらす影響について分子・細胞・個体レベルで解析を行いました。これらの知見は発達障害の病態理解や治療への応用につながることを期待されます。

【掲載論文】

雑誌名：*Nature Communications*

論文名：Duplication of the autism-related gene *Chd8* leads to behavioral hyperactivity and neurodevelopmental defects in mice

(自閉症関連遺伝子 *Chd8* の重複は、マウスの過活動行動と神経発達障害を引き起こす)

著者名：Atsuki Kawamura, Kazuki Fujii, Kota Tamada, Yoshifumi Abe, Kenta Nitahara, Tomoya Iwasaki, Sho Yagishita, Kenji F. Tanaka, Toru Takumi, Keizo Takao, Masaaki Nishiyama

(川村 敦生、藤井 一希、玉田 紘太、阿部 欣史、仁田原 憲太、岩崎 友哉、柳下 祥、田中 謙二、内匠 透、高雄 啓三、西山 正章)

掲載日時：2025年5月26日午後6時（日本時間）にオンライン版に掲載

DOI：10.1038/s41467-025-59853-5

【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 コピー数増加（重複）

染色体上の特定の遺伝子やその周辺領域が、通常より多く存在する状態を指します。通常、遺伝子は細胞内に2コピー（父と母から1つずつ）ありますが、重複が起こると、そのコピー数が3つ以上になることがあります。これにより、当該遺伝子の発現量（タンパク質の量）が増加し、細胞や発生過程のバランスが乱れることがあります。

※3 エンハンサー領域

DNA上に存在する特定の調節領域で、近くまたは遠くにある遺伝子の発現（スイッチのON/OFF）を強く調節します。

※4 リスペリドン

抗精神病薬の一種で、脳内の神経伝達物質（ドパミンやセロトニン）の働きを調整することで、多動や攻撃性、不安などの行動異常を抑える作用があります。自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の治療薬としても使用されており、今回の研究ではCHD8重複マウスの行動異常の改善に有効である可能性が示されました。

※5 ノックイン

遺伝子工学の手法の一つで、特定の遺伝子や配列を生物のゲノム上の決まった場所に人為的に導入する技術です。

【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

FAX : 076-234-4220

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

富山大学 学術研究部医学系 行動生理学講座 教授

高雄 啓三（たかお けいぞう）

TEL : 076-434-7171

FAX : 076-434-5003

E-mail : takao@cts.u-toyama.ac.jp

■広報担当

金沢大学 研究推進部研究支援課

TEL : 076-264-5296

FAX : 076-234-4016

E-mail : rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp

富山大学 総務部総務課広報・基金室

TEL : 076-445-6028

FAX : 076-445-6063

E-mail : kouhou@u-toyama.ac.jp