

※本件に係る**報道解禁**

日本時間 5月27日(水)午後6時以降  
(新聞は5月28日(木)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。

令和8年5月22日

各報道機関文教担当記者 殿

## 胎児期の細胞分化異常が 自閉症様行動を引き起こすことを解明

### ー 自閉症の発症メカニズム解明と新たな治療戦略の開発に期待 ー

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、仁田原 憲太 博士研究員(研究当時、現・九州大学 博士研究員)、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)らの研究グループは、**自閉スペクトラム症(以下、自閉症)の原因遺伝子である CHD8(※1)の変異が胎児期の腹側前駆細胞の分化異常を引き起こし、それが成体における自閉症様行動の原因となることをマウスモデルで初めて示しました。**

自閉症を含む発達障害は社会生活においてさまざまな困難を伴うため、当事者や家族のみならず、その患者数の増加とともに社会全体にとっても重要な課題となっています。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が近年の疫学研究で明らかとなっており、注目を集めています。一方で、CHD8 遺伝子の変異によって、「いつ」「どこで」「どのような細胞」が原因となり自閉症の症状を引き起こすのか、これまで十分に解明されていませんでした。

本研究グループは、CHD8 遺伝子の変異を特定の時期や細胞に限定して誘導できるモデルマウスを用いて、どのような条件で自閉症様行動が起こるかを観察しました。その結果、マウスの胎生中期に CHD8 遺伝子の変異が起きている場合、社会的行動の変化や不安様行動といった自閉症様行動が生じることを見いだしました。さらに詳細な解析により、CHD8 遺伝子の変異によって胎生中期の脳の腹側神経前駆細胞(※2)が通常より早く分化することが明らかになりました。この腹側前駆細胞は、抑制性ニューロン(※3)やオリゴデンドロサイト(※4)の起源となる細胞であり、その分化異常は成体脳における神経回路ネットワークの異常につながるということが分かりました。

さらに詳しい解析から、CHD8 の発現低下を胎生中期に回復させることで、マウスの自閉症様行動が改善することを明らかにしました。本研究成果は、自閉症発症に関わる臨界期および責任細胞種を明らかにし、また発達段階における治療介入の可能性が示唆されました。**本研究により、脳発達期における自閉症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、2026年5月27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、社会的相互関係の困難や限定された興味やこだわりといった特性をもつ発達障害です。全人口のおよそ 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、社会的にも大きな関心を集めています。近年、自閉症患者を対象とした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)。

これまで CHD8 は、脳内の多様な細胞の分化・成熟に関与することが知られています。一方、CHD8 遺伝子の変異が脳の発達のどの段階で、どのような種類の細胞に影響を及ぼすことが自閉症様行動の原因となるのかは不明でした。

## 【研究成果の概要】

本研究グループは、まず遺伝子改変技術を用いて、CHD8 の発現量を特定の時期に低下させることができるマウスの作製に成功しました。その結果、胎生中期 (胎生 14.5 日目) に CHD8 の発現が低下しているマウスでは、社会的行動の変化や不安様行動などの自閉症様行動を示す一方、胎生後期 (胎生 17.5 日目) 以降に CHD8 の発現を低下させたマウスでは、このような行動変化は見られませんでした (図 2)。さらに、遺伝子発現解析および脳の組織学的解析を行った結果、胎生中期での CHD8 変異は腹側神経前駆細胞の分化を過度に促進し、結果として抑制性ニューロンおよびオリゴデンドロサイト系細胞の発生異常を引き起こすことを突き止めました。また、成体脳では、CHD8 変異に伴う抑制性ニューロンの変化によって神経回路の機能に異常が起こることを空間トランスクリプトーム解析および生体内神経回路機能解析 (※5) より明らかにしました (図 3)。

さらに、胎生期に CHD8 の量を回復させる遺伝学的操作により、腹側神経前駆細胞の分化異常が改善するとともに、マウスの行動変化が改善されることを明らかにしました。

## 【今後の展開】

これまで CHD8 は有力な自閉症原因遺伝子として注目されてきましたが、「いつ」「どこで」「どのような細胞」が自閉症症状の中核といえる行動変化を引き起こすかは未解明でした。本研究によって、行動変化の原因となる神経発達の違いが、胎生中期の腹側神経前駆細胞の分化異常に起因することを発見しました (図 4)。これにより、自閉症の発症メカニズムの理解が大きく進むとともに、神経発達段階や特定の細胞種を標的とした新たな治療戦略の確立が期待されます。

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。

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：仁田原 憲太（研究当時、金沢大学新学術創成研究機構 博士研究員）

日本学術振興会・特別研究員奨励費（25KJ0256）

科学研究費補助金・若手研究（25K19075）

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・先進ゲノム支援（PAGS）（22H04925）

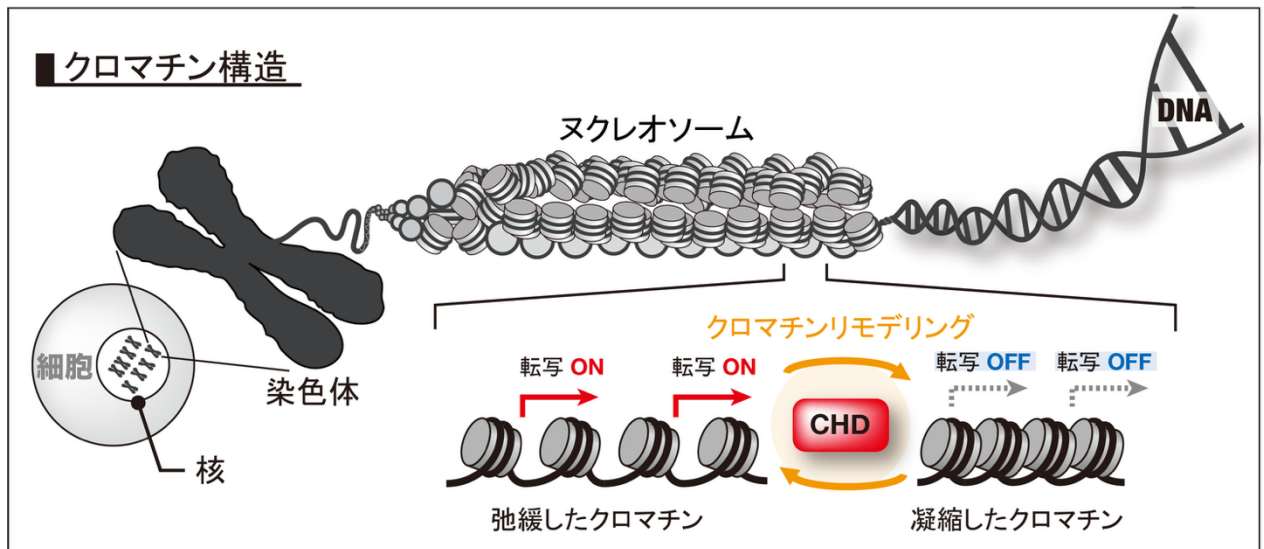


図1 CHD8によるクロマチンリモデリング

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。

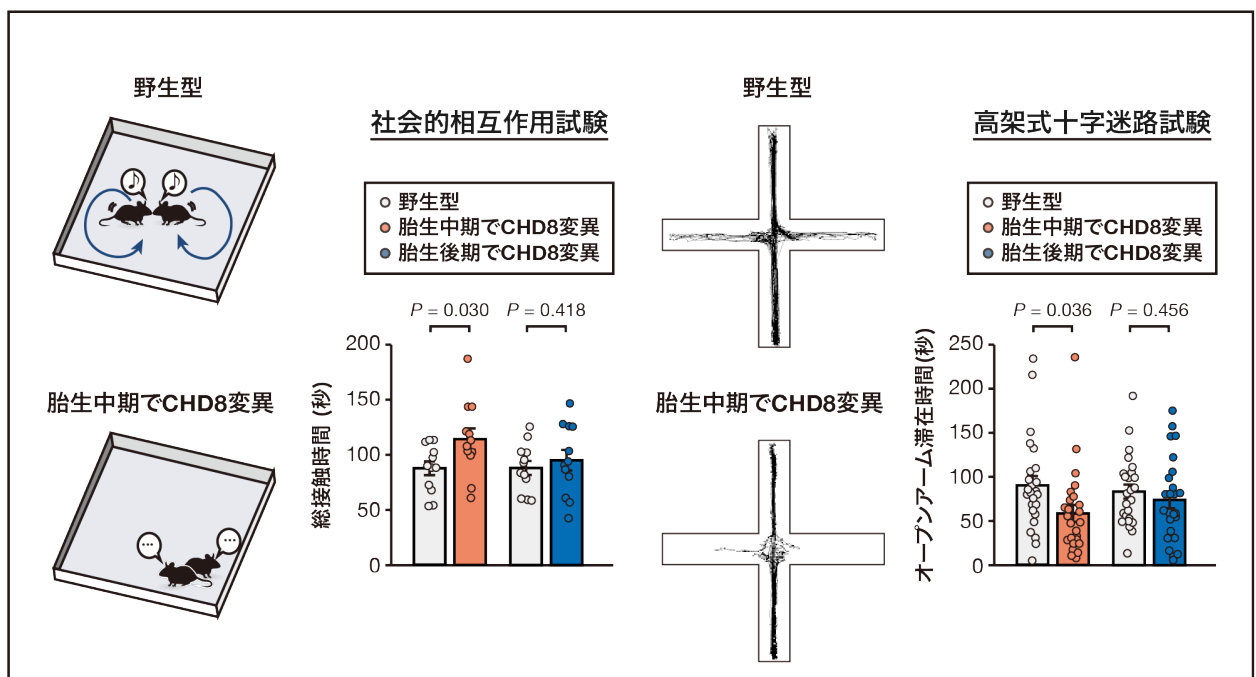
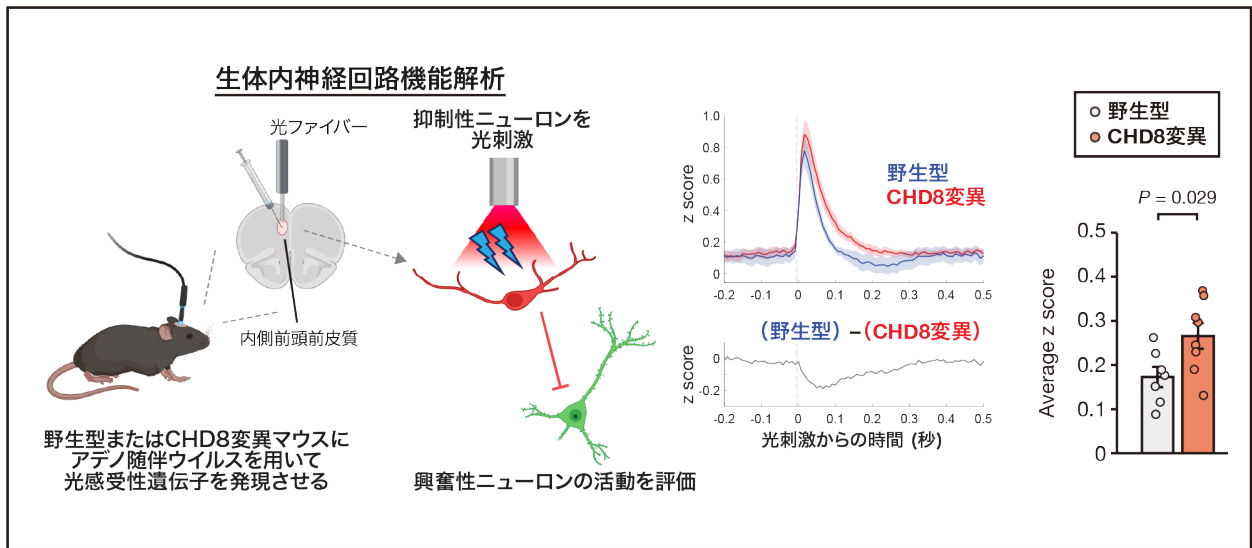


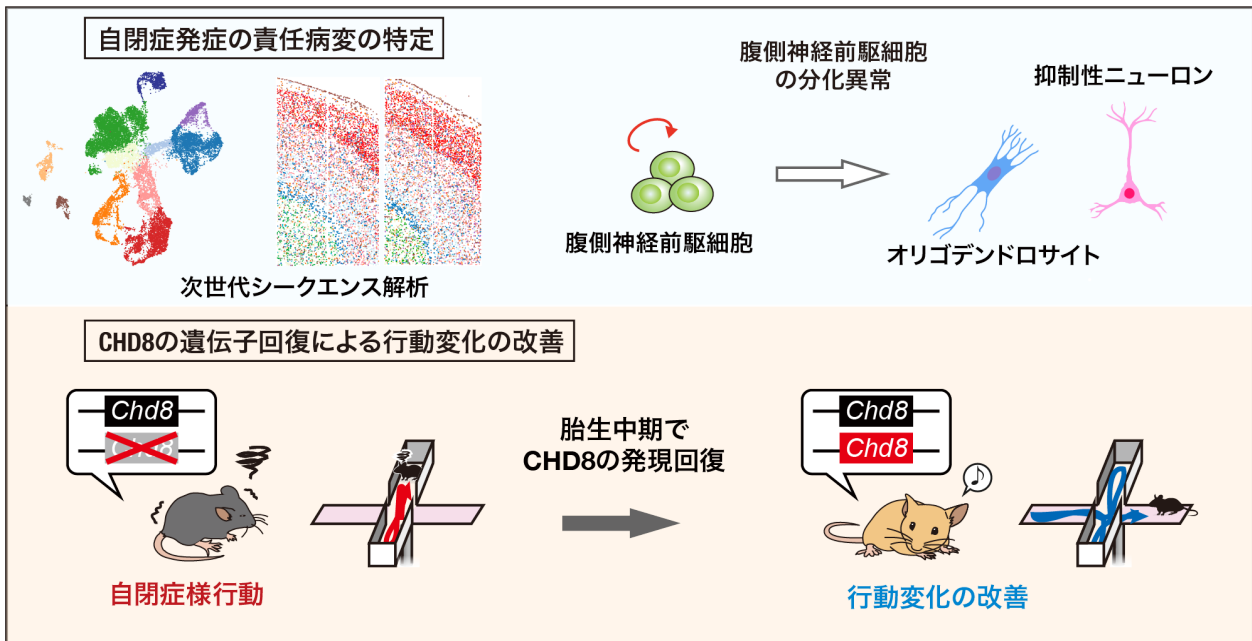
図2 胎生中期の CHD8 変異により行動変化を示す

特定の時期に CHD8 変異を起こすマウスを作製し、行動解析を行いました。その結果、胎生中期（胎生 14.5 日目）に CHD8 変異を起こしたマウスでは自閉症様行動（社会性の変化：左図、不安様行動：右図）を呈する一方、胎生後期（胎生 17.5 日目）以降に CHD8 を変異させたマウスでは行動変化を示さないことが分かりました。



**図3 CHD8の変異に伴い抑制性神経回路の異常が生じる**

マウスの内側前頭前皮質の抑制性ニューロンに光感受性遺伝子を発現させ、同部位に光刺激を与えることで生体内神経回路機能解析を行いました（左図）。その結果、CHD8変異マウスは抑制性ニューロンを刺激しても興奮性ニューロンが抑制されにくいことが明らかになりました（右図）。



**図4 CHD8変異による自閉症発症メカニズム解明と治療応用**

本研究グループは、胎生中期でCHD8変異を起こした細胞の次世代シーケンス解析を行い、腹側神経前駆細胞がオリゴデンドロサイトや抑制性ニューロンに分化する際の異常が自閉症様行動の発症に密接に関わることを発見しました（上図）。さらに胎生中期のCHD8の発現量を自閉症モデルマウスで回復させたところ、行動変化の改善を認めました（下図）。これらの知見は自閉症の病態解明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 : Defective ventral neurogenesis due to midfetal *Chd8* mutation drives autistic-like behavior in mice

(胎生中期の *Chd8* 変異による腹側神経新生の異常がマウスにおける自閉症様行動を引き起こす)

著者名 : Kenta Nitahara, Atsuki Kawamura, Ayumu Tashiro, Tomoya Iwasaki, Shin-Ichi Horike, Jumpei Terakawa, Takiko Daikoku, Koichi Higashi, Ken Kurokawa, Kiyoko Kato, Masaaki Nishiyama

(仁田原 憲太、川村 敦生、田代 歩、岩崎 友哉、堀家 慎一、寺川 純平、大黒多希子、東 光一、黒川 颯、加藤 聖子、西山 正章)

掲載日時 : 2026 年 5 月 27 日 (水) 午後 6 時 (日本時間) にオンライン版に掲載

DOI : 10.1038/s41467-026-73416-2

## 【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 腹側神経前駆細胞

脳が発生する過程で、将来、神経細胞やグリア細胞へと分化する能力を持つ未分化な細胞です。特に脳の腹側領域に存在する神経前駆細胞は、抑制性ニューロンやオリゴデンドロサイトといった神経回路の機能調節に重要な細胞の起源となります。

### ※3 抑制性ニューロン

神経回路の中で、他の神経細胞の活動を抑える役割を持つ神経細胞です。主に GABA という神経伝達物質を用いて、神経活動の過剰な興奮を抑制し、脳内の情報処理のバランスを保つ働きをしています。

### ※4 オリゴデンドロサイト

脳や脊髄に存在するグリア細胞の一種で、神経細胞の軸索を覆う「ミエリン鞘」を形成します。ミエリン鞘は神経信号の伝導速度を高める役割を担っており、神経回路が正しく機能するために重要です。

## ※5 生体内神経回路機能解析

生きた動物の脳内で、特定の神経細胞や神経回路を刺激・記録することで、神経回路がどのように機能しているかを調べる解析手法です。本研究では、特定の神経細胞を選択的に刺激し、その影響を観察することで、神経回路の異常の有無を評価しました。

---

### 【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

#### ■広報担当

金沢大学 研究推進部研究支援課

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