

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19599

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of autism onset based on testis-brain linkage and development of novel therapies

研究代表者

西山 正章（Nishiyama, Masaaki）

金沢大学・新学術創成研究機構・教授

研究者番号：50423562

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：われわれは、生殖細胞特異的なChd8欠損モデルマウスを樹立し、精子形成におけるCHD8の機能を調べた。生殖細胞におけるChd8の欠損は、精巣の萎縮と不妊につながることを観察された。CHD8欠損生殖細胞は、未分化精原細胞の漸減と減数第一分裂前期のパキテン期前の急激な分化停止という2つの独立した表現型を示した。転写解析の結果、CHD8は精原細胞における精子形成遺伝子と減数分裂に必要な遺伝子、すなわちH3K4me3ヒストンメチルトランスフェラーゼ遺伝子、減数分裂コヒーシン遺伝子、HORMAドメイン含有遺伝子、シナプトネマ複合体遺伝子、DNA損傷応答遺伝子の活性化に関連していることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

クロマチンリモデラーであるCHD8は、自閉スペクトラム症（ASD）で頻繁に変異が見つかることから、主に自閉症原因遺伝子として知られている。一方、CHD8は、造血幹細胞、脂肪細胞、腸管細胞など、様々な非神経臓器の発生に必須な役割を果たすことが報告されている。本研究では、精子形成におけるCHD8の機能を明らかにしようとした。その理由のひとつは、自閉症を含む知的障害と生殖能力の低下との間に疫学的関連があることである。われわれの結果は、減数第一分裂前期の正常な進行のために、ヒストンメチルトランスフェラーゼを制御するCHD8の重要な機能を明らかにするものである。

研究成果の概要（英文）：We examined the function of CHD8 during spermatogenesis by establishing a germ-cell specific Chd8 loss-of-function mouse model. We observed that Chd8 ablation in germ cells leads to testicular atrophy and infertility. Upon closer inspection, CHD8-deficient germ cells exhibited two independent phenotypes: a gradual depletion of undifferentiated spermatogonia and acute differentiation arrest before the pachytene stage during meiotic prophase I. Transcriptional analyses demonstrated that CHD8 is required for extensive activation of spermatogenic genes in spermatogonia. We confirmed that CHD8 is associated with the activation of genes required for meiosis, namely H3K4me3 histone methyltransferase genes, meiotic cohesin genes, HORMA domain-containing genes, synaptonemal complex genes, and DNA damage response (DDR) genes.

研究分野：分子生物学

キーワード：精巣-脳連関 自閉症

1. 研究開始当初の背景

自閉症はコミュニケーション能力の質的障害および常同・反復的な興味・行動で特徴づけられる発達障害であり、発症メカニズムの解明と治療法の開発が強く求められている。全人口の約1.5%という高い有病率とともに、自閉症は男性優位に発症するという性差があることが疫学的に知られている。これまで、神経学的アプローチから自閉症の病態に迫る試みがなされてきたが、性差に関しての詳細な解析は行われていないのが現状である。近年、自閉症患者で大規模なゲノム変異検索が行われた結果、クロマチンリモデリング因子 CHD8 が自閉症患者で最も変異率の高い遺伝子として報告された。

申請者らのグループは長年にわたり CHD8 の研究を行っており、CHD8 変異を再現したマウスが社会的行動の異常や不安様行動の増加といった自閉症に特徴的な行動異常を示すことを世界に先駆けて発見した。その後の研究によって、自閉症原因遺伝子である CHD8 は神経以外の多臓器で重要な役割を果たしていることが報告された。その中でも精巣特異的に CHD8 を欠損させたマウスは不妊となり、さらに自閉症を模倣する行動異常を示すことが予備の実験で明らかになった。本研究において、精巣における CHD8 の機能と神経活動との関わりを精巣-脳連関という形で明らかにする。この新たな多臓器連関を解明することで、自閉症発症における性差の原因を明らかにし、ひいては自閉症の発症メカニズムおよび治療開発に、新たな角度から切り込む画期的な研究となることが期待される。

2. 研究の目的

本研究では、自閉症原因遺伝子 CHD8 の精巣における機能を解析する。さらに、精巣での CHD8 機能が脳に及ぼす影響を解析することで、精巣-脳連関のメカニズムを証明し、自閉症発症における性差の原因を解明する。さらに、精巣-脳連関に焦点を当てた治療介入によって、自閉症様行動が改善するかどうかを検証し、自閉症の新規治療法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

まず、精巣の各細胞種特異的に CHD8 を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスの精巣を解析し、精巣における CHD8 の機能を特定する。続いて、精巣で CHD8 機能が欠損した変異マウスの行動解析を行い、自閉症様症状が出現するかどうかを確認する。これらのマウスの脳組織を詳細に解析し、変化している分子機能やパスウェイを精巣-脳連関の重要な因子として同定する。最終的にこれらの変化した因子を回復させることで、自閉症様症状が改善するかどうかを確認する。精巣-脳連関に基づく自閉症の発症メカニズムを解明し、これに焦点を当てた新規治療開発につなげることが本研究のゴールである。具体的には下記の項目に沿って研究を計画した。

(1) コンディショナルノックアウトマウスを用いた精巣における CHD8 機能の解明

精巣の各細胞種(精細胞、セルトリ細胞、ライディッヒ細胞)で CHD8 を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスを作製する。これらのマウスを用いて、生殖機能やテストステロンなどの性ホルモン産生能を解析する。

(2) 精巣における CHD8 機能と神経活動との関連：精巣-脳連関の証明

精巣特異的 CHD8 欠損マウスを用いて、自閉症様症状を呈するかどうかについて行動解析を行う。セルトリ細胞特異的 CHD8 ノックアウトマウスの行動解析を行い、精巣での CHD8 欠損がもたらす行動異常について評価する。同時に行動異常がみられたマウスの脳組織を用いて、次世代シーケンシング技術を用いた網羅的解析を行う。また、神経細胞の初代培養を行い、精巣での CHD8 欠損に伴う性ホルモン異常などを再現した環境での神経細胞の変化について解析する。

(3) 精巣-脳連関に着目した自閉症の新規治療法の開発

解析した精巣-脳連関のメカニズムに基づいた治療戦略を計画する。トランスジェニックマウスを用いて、遺伝学的に精巣において CHD8 機能を回復させることで、自閉症様症状が改善するかどうかを検討する。仮に性ホルモンの異常が自閉症発症に寄与している場合は、適切な時期に性ホルモンを補充することで行動異常が改善するかどうかを確認する。

4. 研究成果

(1) CHD8 は精原細胞で高発現し、精子形成に不可欠である

CHD8 がどの組織で発現しているかを理解するために、まず複数の臓器における CHD8 タン

パク質のレベルを比較した。当然のことながら、自閉症の主要な原因タンパク質の 1 つである CHD8 は、神経系の大脳と小脳に高発現していた。また、精巣にも発現していた。さらに免疫ブロット解析を行ったところ、CHD8 は精巣叢集団の中でも Thy1⁺未分化精原細胞と c-Kit⁺分化精原細胞に特に濃縮されていた。このことは、CHD8 が精巣の精原細胞集団において異なる機能をもつ可能性が高いことを示唆している。

Chd8 をグローバルに欠失させると胚致死となることから、*Chd8* 対立遺伝子をフロックス化し、Cre リコンビナーゼで除去するコンディショナルノックアウトマウスモデルを採用した。雄の *Ddx4-Cre; Chd8^{+/F}* マウスと雌の *Chd8^{F/F}* マウスを交配させ、胚 15.5 日目から生殖細胞系列で *Chd8* が欠損した *Ddx4-Cre; Chd8^F* 雄マウスを作製した。免疫ブロットにより、変異精原細胞において CHD8 が効率的に欠損していることが確認された。生殖細胞特異的に *Chd8* を欠失させた成体マウスは、精巣の明らかな萎縮と不妊を示した。組織学的解析の結果、成体 *Ddx4-Cre; Chd8^F* マウスの精巣および精巣上体において、精子形成における重度の欠損と、減数分裂後の精子または精子の消失が確認された。*Chd8* 切断精巣切片の免疫蛍光分析では、生殖細胞（すなわち TRA98⁺細胞）の数の減少が確認された。これらの所見は、CHD8 タンパク質が精原細胞に濃縮され、CHD8 が精子形成に必須であることを示唆している。

(2) CHD8 は精原幹細胞 (SCC) の増殖を制御する

精原細胞に濃縮された CHD8 タンパク質の発現プロファイルに基づき、まず SSC プールにおける CHD8 の役割を調べた。分娩後 7 日目から 60 日目 (dpp) にかけて、*Chd8* を欠損させた精巣では、PLZF⁺未分化精原細胞の数がコントロールに比べて徐々に減少した。

この表現型を詳しく調べるために、精子形成の第一波によって引き起こされる初期精原細胞分化前の未分化精原細胞を評価するために、5 dpp の時点で全マウント免疫蛍光分析を行った。PLZF⁺細胞の数は、確かに *Chd8* 変異体精細管で有意に減少していた。GFRA1 (未分化精原細胞内の幹細胞の特徴をもつ細胞のマーカー) 陽性細胞も、CHD8 欠損精細管では数が減少していた。われわれはまた、活性細胞周期マーカー Ki67 を染色することによって、未分化精原細胞の増殖能を分析した。細胞周期にある PLZF⁺細胞の割合は、CHD8 欠損精細管とコントロールの間で差がなかったが、Ki67 陽性で測定すると、活発に分裂している *Chd8* 変異体 GFRA1⁺細胞は少なかった。GFRA1⁺/PLZF⁺細胞の割合は、両群間で同等であることが確認された。これらの所見は、CHD8 の機能が未分化精原細胞の活発な細胞分裂に関連していることを示唆している。以上をまとめると、*Chd8* の欠損は、活発に増殖する細胞数の減少により、SSC 細胞数の漸減をもたらす。

(3) CHD8 の欠損は、減数第一分裂前期のパキテンの前で停止し、その後に細胞死を引き起こす

次に、SSC 分化における CHD8 の役割を解析した。まず、分化中の精原細胞と前遊走子精母細胞のマーカーである STRA8 陽性細胞の数を測定した。STRA8 陽性細胞の数は、*Chd8* 切断精巣と対照精巣とで同程度であった。しかし、免疫ブロット解析の結果、CHD8 欠損精巣では発生を通じて、減数分裂染色体軸の主要な構成要素である SYCP3 が低レベルであったが、対照群では 14 dpp 以降、SYCP3 の濃縮が観察された。これらの結果は、*Chd8* の切除により、SYCP3 を発現する生殖細胞が枯渇したことを示している。

減数分裂の進行における CHD8 の役割を解明するために、われわれは、マウス精子形成の第一波のほとんどの精母細胞が減数分裂第 I 期のパキテン期に達する 14 dpp で染色体拡散解析を行った。対照精母細胞の大部分はパキテン期まで進んだが、*Chd8* 欠損精母細胞の大部分はレプトテン期で停止し、パキテン期に達したものはなかった。成体マウスの CHD8 欠損精母細胞でも、減数第一分裂前期におけるこの減数分裂停止が確認された。この急性の分化停止は、*Chd8* 欠損精母細胞における SYCP1 (シナプトネマ複合体の中心的要素のマーカー) 陽性細胞数の減少によって確認され、CHD8 が減数第一分裂前期におけるシナプシス形成とその後の進行に必須であることを示している。さらに、レプトテン期の CHD8 欠損精子細胞では、 γ H2AX シグナル強度と DMC1 病巣の数が減少しており、CHD8 の欠損が減数分裂期の DSB 形成とそれに続く相同組換えの失敗を引き起こしていることが示唆された。

次に、減数第一分裂前期で停止した後の *Chd8* 欠損精子細胞の運命を追跡するために、TUNEL 染色解析を行った。TUNEL 陽性細胞の数は、14 dpp の時点では対照精巣と変異精巣で同程度であったが、17 dpp および 60 dpp の時点では、対照精巣と比較して *Chd8* 切断精巣で TUNEL 陽性率が有意に高かった。精子形成の第 2 波が減数分裂を開始していない段階である 17 dpp で細胞死が有意に増加したことから、CHD8 欠損の第 1 波精母細胞は減数第一分裂前期の途中、特にパキテン中期で細胞死を起こしたと考えられる。まとめると、CHD8 欠損生殖細胞は、減数第一分裂前期の早い段階で分化に失敗し、その結果細胞死を起こした。

(4) CHD8 は 2 つの異なる機能を通じて、成体精子形成の維持に必須である

雄の生殖器官は SSC プールから絶えず成熟配偶子を生成しているため、われわれは成体精子形成における CHD8 の役割を調べることにした。この目的のために、*Ddx4* プロモーター (すなわち *Ddx4-CreER^{T2}*) の制御下にあるタモキシフェン誘導性 Cre リコンビナーゼを用いた。8 週齢の雄マウスをタモキシフェンで処理した後、生殖細胞における *Chd8* の後天的欠失 (*Ddx4-CreER^{T2}; Chd8^{F/F}*) により、精巣が徐々に萎縮し、精子産生が欠損した。CHD8 タンパク質レベルは、タモキシフェン投与 7 日後 (dpt) 以降、有意に低下することが確認された。詳細な評価で

は、まず減数分裂第 I 期のサイゴテン期以降、早ければ 14 dpt 以降に精子細胞の急激な減少が観察された。精巣上体中の成熟精子の数は 28 dpt で減少し始めた。生殖細胞が減数分裂を終えて成熟精子になるには約 20 日を要することから、28 dpt での成熟精子の減少は減数分裂停止の直接的な結果とみなすことができる。

一方、誘導により *Chd8* が減少した未分化精原細胞 (PLZF⁺細胞) の数は、28 dpt まではコントロールと同程度であったが、その後 42 dpt で有意に減少した。これらの所見 (CHD8 欠損生殖細胞では、パチネーマ後の減数分裂細胞の急性減少の後に、未分化精母細胞の漸減が起こる) は、CHD8 が 2 つの異なる分化段階、すなわち未分化精母細胞と減数分裂精母細胞において、2 つの独立した重要な機能をもつことを示している。総合すると、CHD8 は成体精子形成の維持において、SSC 集団を維持し、減数第一分裂前期の進行を保護するという、2 つの重要な、しかし独立した役割を果たしている。

(5) CHD8 は、幹細胞、精原細胞分化、減数分裂関連遺伝子を含む精子形成遺伝子の広範な活性化と関連している

これらの所見 (精原細胞における CHD8 のタンパク質濃縮、*Chd8* 変異未分化精原細胞の緩やかな枯渇、および *Chd8* 変異精原細胞の減数分裂前期 I における急性停止) は、精子形成における CHD8 の重要な機能が精原細胞にあることを示唆している。*Chd8* 枯渇後の精原細胞における遺伝子発現の変化を解析するために、磁気活性化細胞選別 (MACS) を用いて、10 dpp の精巣細胞から精製した Thy1⁺未分化精原細胞と c-Kit⁺精原細胞の RNA 配列決定 (RNA-seq) を行った。MACS によって精製された Thy1⁺未分化精原細胞および c-Kit⁺精原細胞の純度は、免疫染色、RT-qPCR 解析、および RNA-seq 解析によって確認された。RNA-seq 解析の結果、*Chd8* の欠損は精原細胞において広範な遺伝子発現の変化をもたらしたが、c-Kit⁺細胞ではその変化はより深かった。*Chd8* 変異体の Thy1⁺および c-Kit⁺精原細胞では、それぞれ 20 個および 2758 個の遺伝子が発現上昇していることが観察された。c-Kit⁺精原細胞で発現が上昇したこれらの遺伝子をジーンオントロジー解析したところ、細胞接着や血管新生など、精子形成に関連しない遺伝子カテゴリーが示された。これは、CHD8 が非系統特異的遺伝子の発現を抑制する機能を反映している可能性がある。一方、Thy1⁺CHD8 欠損細胞では 274 遺伝子、c-Kit⁺CHD8 欠損細胞では 1377 遺伝子の発現低下が確認された。注目すべきは、Thy1⁺細胞と c-Kit⁺細胞の両方でこれらのダウンレギュレーション遺伝子の遺伝子オントロジー解析を行ったところ、減数分裂に関連する用語が示されたことである。一方、「幹細胞維持」は Thy1⁺細胞でのみ関連していたが、これはおそらく CHD8 コントロールの c-Kit⁺細胞では SSC 関連遺伝子の発現レベルが低いためであり、さらなるダウンレギュレーションの余地はあまりなかった。「DNA 損傷刺激に対する細胞応答」や「DNA 修復」といった DDR に関連する用語は、c-Kit⁺細胞にのみ存在した。これらの結果は、CHD8 が各精原細胞ステージにおいて、初期段階の精子形成に必要な転写プログラムを選択的に活性化していることを示唆している。

精子形成の各段階における遺伝子発現パターンを理解するために、精子形成の初期段階である「SSC の自己複製～分化の開始」、「精原細胞の分化～減数分裂の開始」、「減数分裂前期 I」の 3 つの段階で選択的に発現する遺伝子について、遺伝子セット濃縮解析 (GSEA) を行った。GSEA の結果、*Chd8* 欠損精原細胞では、c-Kit⁺細胞における「SSC 自己複製～分化開始」の初期段階を除き、3 つのカテゴリーすべてにおいて転写活性が広く低下していた。また、*Chd8* 欠損 Thy1⁺細胞では、「細胞周期のプロセス」と「E2F ターゲット」の有意な発現低下が確認された。これは、*Chd8* の欠損が未分化精原細胞における細胞周期活性の障害をもたらすというわれわれの以前の観察結果と一致している。

データを詳細に分析するために、われわれは次に、精子形成の初期段階における個々の代表的な遺伝子の発現を調べた。Thy1⁺および c-Kit⁺精原細胞では、*Chd8* 欠損によってほとんどの遺伝子が発現低下したが、*Oct4* や *Lin28a* などの幹細胞関連遺伝子では急峻な発現低下が観察され、*Prdm9* や *Rad21l* などの減数分裂関連遺伝子では広範な発現低下が観察された。以上より、生殖細胞における CHD8 の欠損は、精原細胞遺伝子、特に幹細胞と減数分裂に関連する遺伝子の広範なダウンレギュレーションをもたらした。

(6) CHD8 は H3K4me3 ヒストンメチルトランスフェラーゼ、減数分裂染色体軸タンパク質、DDR タンパク質を転写制御し、減数分裂の進行を保護する

CHD8 と精原遺伝子発現の関係についてメカニズム的な洞察を得るために、10 dpp の Thy1⁺および c-Kit⁺精原細胞において、CHD8 に対する抗体を用いて CHD8 の ChIP-seq 解析を行った。*Ddx4-Cre; Chd8^{+/F}* 精原細胞では、CHD8 結合部位のかなりの部分が転写開始点 (TSS) から ±1 kb 以内に存在したが、*Ddx4-Cre; Chd8^{F/-}* 精原細胞では CHD8 のピークはほとんど検出されなかった。CHD8 ChIP-seq 解析の再現性は、2 つの独立した生物学的複製によって確認された。

SSC の維持と減数分裂の進行に関与する遺伝子を CHD8 がどのように制御しているかを調べるため、RNA-seq (Thy1⁺細胞と c-Kit⁺細胞の両方) で検出された発現の異なる遺伝子を用いて、ChIP-seq の結果を解析した。Thy1⁺精原細胞で CHD8 が結合した 4038 遺伝子のうち、mRNA-seq では 28 遺伝子が Thy1⁺精原細胞で発現低下していた。Thy1⁺の重複遺伝子数は割合的に少なかったが、これらの重複遺伝子のほとんどは、3 つの独立した ChIP-seq 解析 (すなわち、Thy1⁺精原細胞、c-Kit⁺精原細胞、および未選別精巣細胞の CHD8 ChIP-seq) すべてにおいて、CHD8 結合遺

伝子と共通しており、この重複は単なる偶然によるものではないことが示唆された。重複する 28 の遺伝子には、SSC の維持と増殖に必要な *Plzf* と *Lin28a*、および H3K4me3 ヒストンメチルトランスフェラーゼ遺伝子が含まれていることが確認された。さらに、*Thy1*⁺ ChIP-seq では、CHD8 が E2F 標的遺伝子の TSS に結合することが観察された。CHD8 は特に、重複する 28 遺伝子の E2F 標的である *Atad2* と *Smc4* の TSS に結合する。

c-Kit⁺精原細胞で CHD8 が結合した 6206 遺伝子のうち、mRNA-seq で 453 遺伝子が c-Kit⁺精原細胞でダウンレギュレートされていることがわかった。6206 個の CHD8 結合遺伝子の中で、CHD8 結合の濃縮度は、5753 個の非規制遺伝子と 453 個のダウンレギュレーション遺伝子を比較しても同様であった。重複する 453 遺伝子の遺伝子オントロジー解析では、減数分裂細胞周期、シナプトネマ複合体、DSB 修復、および DDR を含む減数分裂関連用語が明らかになった。一方、CHD8 が結合しているが調節されていない 5753 遺伝子の遺伝子オントロジー解析では、精子形成に関連しない用語のみが示された。このことは、CHD8 は細胞型非特異的遺伝子と細胞型特異的遺伝子の両方の TSS に結合するが、その変異は細胞型特異的遺伝子においてのみダウンレギュレーションを引き起こすことを示している。

c-Kit⁺の重複する 453 遺伝子のさらなる解析において、われわれはそれぞれ、遺伝子転写を活性化するために TSS 近傍にヒストン H3 リジン 4 トリメチル化 (H3K4me3) を作り、減数分裂組み換えの際に DSB 部位に選択的に H3K4me3 を沈着させる役割を担う、H3K4me3 ヒストンメチルトランスフェラーゼ遺伝子、*Kmt2a* と *Prdm9* を同定した。そこで、*Ddx4-Cre; Chd8*^{F/-}マウスと *Ddx4-Cre; Chd8*^{F/F}マウスの c-Kit⁺精原細胞における H3K4me3 の ChIP-seq 解析を 10 dpp で追加実施した。H3K4me3 ChIP-seq 解析の結果、c-Kit⁺精原細胞の mRNA-seq で有意に発現低下した遺伝子の TSS だけでなく、PRDM9 や SPO11 (SPO11 結合オリゴヌクレオチド[SPO11-oligos]によって検出される) が結合する DSB ホットスポットでも結合が低下していることが明らかになった。PRDM9 に依存しない DSB ホットスポットでの H3K4me3 ピークも減少していることが観察された。おそらく減数分裂非特異的 H3K4me3 ヒストンメチル化酵素活性のダウンレギュレーションが原因であろう。さらに、H3K4me3 蓄積の著しい減少は、*Lin28a*、*Stra8*、*Dmcl1* など、*Chd8* 変異精原細胞で発現が低下した遺伝子の TSS 近傍で確認された。これらの遺伝子はそれぞれ、SSC の増殖、精原細胞の分化、減数分裂の進行に重要である。

H3K4me3 ヒストンメチルトランスフェラーゼ遺伝子に加えて、c-Kit⁺の 453 の重複遺伝子には、減数第一分裂前期の完了に必須な遺伝子が含まれている。CHD8 は、減数分裂コヒーシオン遺伝子(すなわち、*Rad21l* と *Stag3*)、HORMA ドメイン含有遺伝子(すなわち、*Hormad1* と *Hormad2*)、シナプトネマ複合体遺伝子(すなわち、*Sycp3* と *Sycp1*)、および DDR 遺伝子(すなわち、*Atm* と *Brcal*) のプロモーターに結合する。これらの減数分裂染色体軸遺伝子や DDR 遺伝子は PRDM9 と協力して減数分裂期の DSB 形成に寄与しており、減数分裂期における CHD8 の機能と一致している。これらの結果は、CHD8 が各分化段階、すなわち *Thy1*⁺および c-Kit⁺精原細胞の SSC 増殖と減数分裂の進行に重要な遺伝子の活性化に関連していることを示している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Shiraishi Taichi, Katayama Yuta, Nishiyama Masaaki, Shoji Hiroataka, Miyakawa Tsuyoshi, Mizoo Taisuke, Matsumoto Akinobu, Hijikata Atsushi, Shirai Tsuyoshi, Mayanagi Kouta, Nakayama Keiichi I.	4. 巻 -
2. 論文標題 The complex etiology of autism spectrum disorder due to missense mutations of CHD8	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-024-02491-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nitahara Kenta, Kawamura Atsuki, Kitamura Yuka, Kato Kiyoko, Namekawa Satoshi H, Nishiyama Masaaki	4. 巻 52
2. 論文標題 Chromatin remodeler CHD8 is required for spermatogonial proliferation and early meiotic progression	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 2995 ~ 3010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkad1256	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka Yudai, Nakata Takuto, Hibino Hiroshi, Nishiyama Masaaki, Ino Daisuke	4. 巻 18
2. 論文標題 Classification of multiple emotional states from facial expressions in head-fixed mice using a deep learning-based image analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0288930	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kawamura Atsuki, Nishiyama Masaaki	4. 巻 6
2. 論文標題 Deletion of the autism-related gene Chd8 alters activity-dependent transcriptional responses in mouse postmitotic neurons	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-04968-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ino Daisuke, Tanaka Yudai, Hibino Hiroshi, Nishiyama Masaaki	4. 巻 19
2. 論文標題 A fluorescent sensor for real-time measurement of extracellular oxytocin dynamics in the brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Methods	6. 最初と最後の頁 1286 ~ 1294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41592-022-01597-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 4件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Masaaki Nishiyama
2. 発表標題 Identification of neural circuitry in autism spectrum disorder using human-animal models
3. 学会等名 第64回日本神経病理学会総会学術研究会/第66回日本神経化学会大会 合同大会(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西山 正章
2. 発表標題 ヒト型モデル動物を用いた自閉症の神経回路の同定と治療法開発への応用
3. 学会等名 第17回自閉症学研究会(招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 西山正章
2. 発表標題 自閉症の発症メカニズムの解明と創薬開発への応用 自閉症は大人になっても治せるか?
3. 学会等名 第7回連合大学院小児発達学研究所セミナー(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西山正章
2. 発表標題 ヒト型モデル動物を用いた自閉症の神経回路の同定と治療法開発への応用
3. 学会等名 浜松医科大学研究戦略セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 西山正章	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 288
3. 書名 論文図表を読む作法	

〔産業財産権〕

〔その他〕

金沢大学医薬保健研究域医学系 組織細胞学 http://ana1.w3.kanazawa-u.ac.jp/

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------