

## 自閉スペクトラム症に関わる脳内免疫細胞を発見

ASD モデルマウスで  $\gamma\delta T$  細胞が脳に集まり、社会性行動の異常に関わることを解明

## ポイント

- ① 自閉スペクトラム症 (ASD) は神経発達障害の一つであるが、その発症機構には未解明な点が多く、近年、脳と免疫細胞の関わりが注目されている。
- ② ASD モデルマウスを用いて、CXCL16 (※1) を介して発達期の脳に IL-17A (※2) を産生する  $\gamma\delta T$  (※3) 細胞が集まり、ASD 様の社会行動異常を促すことを発見した。
- ③ 本成果は、ASD を神経系だけでなく免疫系との相互作用から理解する新しい視点を示し、免疫細胞を標的とした新たな診断・治療法の開発につながると期待される。

## 概要

従来、自閉スペクトラム症 (ASD) は、主に神経細胞や神経回路の異常によって起こる神経発達障害と考えられてきました。一方で近年、妊娠中の感染症や炎症など、免疫系の変化が脳の発達や行動に影響する可能性が注目されています。しかし、遺伝的要因による ASD において、免疫細胞がどのように脳へ作用し、社会性行動の異常に関わるのかは十分に分かっていませんでした。

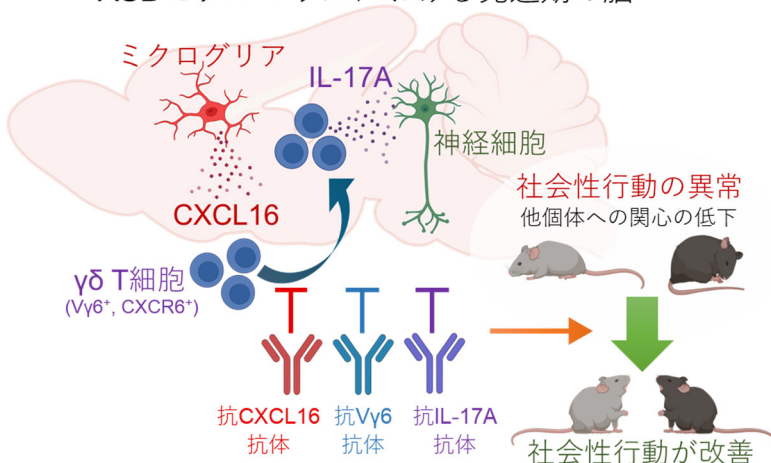
今回、研究グループは、ASD に関連する染色体異常を再現したモデルマウスにおいて、発達期の脳に特定の免疫細胞が集まり、社会性行動の異常を促す新たな仕組みを明らかにしました。

九州大学生体防御医学研究所の伊藤美菜子准教授、高山夏海大学院生 (当時)、神戸大学内匠透教授、熊本大学牧之段学教授、奈良県立医科大学山室和彦病院教授、浜松医科大学牧野頭教授らの研究グループは、ASD モデルマウスの発達期の脳を解析し、通常より多くの  $\gamma\delta T$  細胞が脳に集まっていることを発見しました。さらに、脳内の免疫細胞であるミクログリア (※4) が産生する CXCL16 が、 $\gamma\delta T$  細胞を脳へ呼び寄せることを明らかにしました。脳に集まった  $\gamma\delta T$  細胞は、炎症に関わる物質である IL-17A を産生していました。加えて、 $\gamma\delta T$  細胞や IL-17A の働きを抗体で抑えると、ASD モデルマウスでみられる社会性行動の異常が改善しました。

今回の発見は、ASD を神経細胞だけの異常としてではなく、脳と免疫細胞の相互作用から理解する新しい視点を示すものです。今後、脳内免疫細胞や IL-17A シグナルを標的とした、ASD の新たな診断法や治療法の開発に役立つことが期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌「Science Immunology」に 2026 年 6 月 19 日 (米国東部時間) に掲載されました。

## ASDモデルマウスにおける発達期の脳



## 研究者からひとこと：ASD は神経細胞

だけでなく、発達期の脳を取り巻く免疫環境からも理解できる可能性があります。今回の研究はマウスモデルでの成果ですが、神経発達と免疫細胞の関係を考える新しい手がかりになると期待しています。(伊藤美菜子)

## 図1 脳内免疫細胞による社会性行動異常

脳内  $\gamma\delta T$  細胞が社会性の異常を引き起こす

## 【研究の背景と経緯】

自閉スペクトラム症（ASD）は、人との関わり方やコミュニケーションの難しさ、強いこだわりや反復的な行動などを特徴とする発達障害です。近年、ASDと診断される人は増えていますが、なぜASDが起こるのかについては、まだ分かっていないことが多く、根本的な治療法も確立されていません。

これまでASDは、主に脳の神経細胞や神経回路の異常によって起こると考えられてきました。一方で最近、体を守る働きをもつ免疫細胞が、脳の発達や行動にも影響している可能性が注目されています。特に、妊娠中の感染症や炎症などによって免疫の状態が変化すると、胎児や子どもの脳の発達に影響することが報告されています。しかし、これまでの研究の多くは、感染や炎症などの環境要因に着目したものでした。ASDには遺伝的な要因も関わることが知られていますが、遺伝的な背景を持つASDにおいて、免疫細胞が脳の発達や行動にどのように関わるのかは、よく分かっていませんでした。

そこで本研究では、ヒトASDに関連する染色体15q11-13重複を再現したマウス（15q dup マウス）を用いて、発達期の脳にどのような免疫細胞が存在するのかを調べました。その結果、特定の免疫細胞が脳に集まり、炎症に関わる物質を介して社会性行動の異常に関与することが明らかになりました。本研究は、ASDを脳の神経細胞だけの問題としてではなく、脳と免疫細胞の相互作用から理解する新しい視点を示すものです。

## 【研究の内容と成果】

本研究グループは、15q dup マウスを用いて、発達期の脳にどのような免疫細胞が存在するのかを詳しく調べました。その結果、15q dup マウスの脳では、通常のマウスに比べて $\gamma\delta T$ 細胞という免疫細胞が増えていることを発見しました（図2）。

次に、なぜ $\gamma\delta T$ 細胞が脳に集まるのかを調べました。その結果、15q dup マウスでは、脳の免疫細胞であるミクログリアの状態が変化し、CXCL16という物質を多く産生していることが分かりました。 $\gamma\delta T$ 細胞はCXCL16に反応する受容体CXCR6を持っており、ミクログリアが産生するCXCL16に引き寄せられるようにして、発達期の脳へ集まることが明らかになりました。

さらに、脳内に集まった $\gamma\delta T$ 細胞の局在と働きを解析しました。その結果、 $\gamma\delta T$ 細胞は海馬（※5）周辺に集まり（図3）、IL-17Aという炎症に関わる物質を産生していることが分かりました。IL-17Aは神経細胞や脳内環境に作用する可能性があり、発達期の脳における免疫細胞の異常な働きが、社会性行動の変化につながることを示唆されました。

最後に、これらの仕組みが実際にASD様の行動に関わるのかを検証しました。まず、 $\gamma\delta T$ 細胞の一種であるV $\gamma$ 6陽性 $\gamma\delta T$ 細胞を欠損するマウスと15q dup マウスを掛け合わせたところ、社会性行動の異常が改善しました（図4）。さらに、CXCL16、V $\gamma$ 6陽性 $\gamma\delta T$ 細胞、またはIL-17Aの働きを抗体で抑えると、脳への $\gamma\delta T$ 細胞の集積やIL-17Aの作用が抑えられ、15q dup マウスでみられる社会性行動の異常が改善しました。これにより、ASDを神経細胞だけの異常としてではなく、脳と免疫細胞の相互作用から理解する新しい仕組みが明らかになりました。

## 【今後の展開】

本研究はマウスモデルを用いた基礎研究であり、今回見つかった仕組みがヒトのASDにも当てはまるかについては、さらなる検証が必要です。今後は、ASD患者さんの検体やヒトデータを用いて、 $\gamma\delta T$ 細胞、IL-17A、CXCL16に関連する免疫シグナルが実際に変化しているかを調べていきます。

本成果は、ASDを脳と免疫細胞の相互作用から理解する新しい視点を示すものです。将来的には、免疫状態に基づく診断補助や、新たな治療・予防戦略の開発につながることを期待されます。

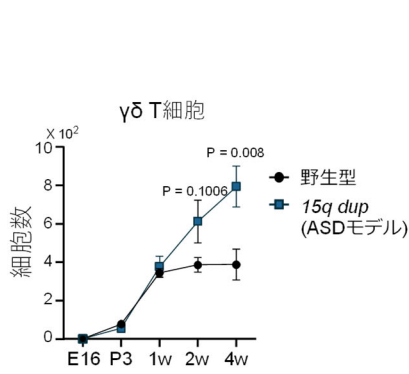


図 2

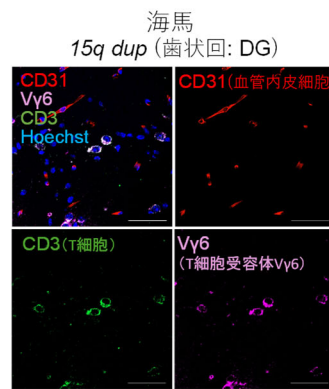


図 3

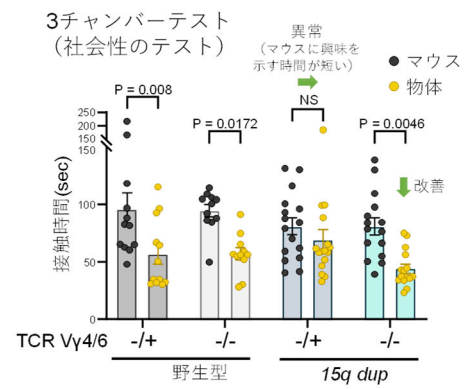


図 4

図 2. ASD モデルマウスの脳内では野生型に比べて  $\gamma \delta$  T 細胞が増加する

図 3. ASD モデルマウスの海馬に  $\gamma \delta$  T 細胞が存在する

図 4. TCR  $V\gamma 6$  の欠損マウスでは、 $15q \text{ dup}$  マウスで認められる社会性の異常が改善する

### 【用語解説】

#### (※1) CXCL16

ケモカインと呼ばれるタンパク質の一種。特定の免疫細胞を引き寄せる働きがある。

#### (※2) IL-17A

インターロイキン 17A (Interleukin-17A)。免疫細胞が産生するサイトカインの一種で、炎症反応を促進する働きがある。自閉症に関わることが知られている。

#### (※3) $\gamma \delta$ T 細胞

T 細胞の一種。一般的な T 細胞とは異なる T 細胞受容体  $\gamma \delta$  鎖を持ち、感染防御や炎症反応に関わる。

#### (※4) ミクログリア

脳や脊髄に存在する免疫細胞。不要な細胞や物質を取り除くだけでなく、神経細胞の周囲の環境を整え、脳の発達や神経回路の形成にも関わる。

#### (※5) 海馬

記憶や学習に重要な脳の領域。社会性行動にも関わることで知られており、相手を記憶したり、他個体との関わり方を調節したりする神経回路の一部として働くと考えられている。

### 【謝辞】

本研究は、文部科学省共同利用・共同研究拠点事業、九州大学生体防御医学研究所 高深度オミクス医学研究拠点事業、CURE (JPMXP1323015486) の支援を受けて実施されました。また、JSPS 科研費 (JP21H02719、JP21H00432、JP21H05044、JP21K19382、JP22H05061、JP23H04785、JP24K02264、JP24K22058、JP25H01865 : 伊藤美菜子、JP23H04173、JP24K02386 : 牧之段学)、ムーンショット型研究開発事業 (21zf0127003、26zf0127012h : 伊藤美菜子、JPMJMS239F-1-2 : 牧之段学)、AMED-PRIME (JP22gm6210012 : 伊藤美菜子)、AMED (JP21wm0425011 : 伊藤美菜子、内匠透、牧之段学、24gm1510009s0103、24gm1910004h0002 : 牧之段学)、AMED-CREST (22gm1510009h0001、24gm1910004s0402 : 牧之段学)、AMED-Brain/MINDS2.0 (JP24wm0625510 : 伊藤美菜子)、JST (JP21470411 : 伊藤美菜子)、ならびに化学及血清療法研究所、千里ライフサイエンス財団、三菱財団、上原記念生命科学財団、稲盛財団、中外創薬科学財団 (伊藤美菜子) の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Science Immunology

タイトル：CXCL16-mediated recruitment of  $\gamma\delta$  T cells to the brain reduces sociability in mice

著者名：Natsumi Takayama, Koyomi Shiraishi, Ako Matsui, Shinya Hatano, Kazuhiko Yamamuro, Kenta Nitahara, Akira Makino, Tatsuya Yokota, Nesta Amagiri, Mahiro Watanabe, Ayame Nagafuchi, Mio Kawazoe, Minami Serino, Yoshihiro Harada, Tomoaki Takao, Kakeru Takenobu, Yasunobu Yoshikai, Kazufumi Kunimura, Manabu Makinodan, Toru Takumi, Minako Ito

DOI：10.1126/sciimmunol.adz8466

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 准教授 伊藤 美菜子（イトウ ミナコ）

TEL：092-642-6965 FAX：092-642-6965

Mail：ito.minako.719@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

神戸大学 企画部広報課

TEL：078-803-5106 FAX：078-803-5088

Mail：ppr-kouhoushitsu@office.kobe-u.ac.jp

熊本大学 総務部総務課広報戦略室

TEL：096-342-3269 FAX：096-342-3110

Mail：sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp

奈良県立医科大学 研究推進課 産学連携推進係

TEL：0744-22-3051（内線:2552） FAX：0744-29-8021

Mail：sangaku@naramed-u.ac.jp

浜松医科大学 総務課広報室

TEL：053-435-2149 FAX：053-435-2112

Mail：koho@hama-med.ac.jp