

1 Review

2

3 論文表題 Title

4 胎生期バルプロ酸曝露と自閉スペクトラム症 –発達神経毒性メカニズムと動物モデルの統合的考察–

5 Prenatal Valproic Acid Exposure and Autism Spectrum Disorder: An Integrative Review of Developmental
6 Neurotoxicity Mechanisms and Animal Models

7

8 短縮表題 Abbreviated Title

9 バルプロ酸曝露と自閉症:発達神経毒性と動物モデル

10 Valproic Acid Exposure and Autism: Developmental Neurotoxicity and Animal Models

11

12 著者名 Authors

13 久保 明澄^{1,2*}、神谷 沙羅^{1,3*}、樋口 浩輝^{1,4}、中村 賢佑^{1,4}、左中 彩恵^{1,4}、佐々木 哲也^{1,3,5†}

14 Asumi Kubo^{1,3}, Sara Kamiya^{1,4}, Koki Higuchi^{1,2}, Kenyu Nakamura^{1,2}, Sae Sanaka^{1,2}, Tetsuya Sasaki^{1,4,5*}

15

16 ¹ Laboratory of Anatomy and Neuroscience, Department of Biomedical Sciences, Institute of Medicine,
17 University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

18 ² College of Biology, School of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai,
19 Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

20 ³ Master's Program of Frontier Medical Sciences, Degree Program of Comprehensive Human Sciences,
21 Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki
22 305-8577, Japan

23 ⁴ College of Medicine, School of Medicine and Health Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai,
24 Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

25 ⁵ PhD Program of Neurosciences, Degree Program of Comprehensive Human Sciences, Graduate School of
26 Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

27

28 *These authors equally contributed this work.

29

30 † **Corresponding author**

31 Tetsuya Sasaki

32 Laboratory of Anatomy and Neuroscience, Department of Biomedical Sciences, Institute of Medicine,
33 University of Tsukuba.

34 D401, General Research Building, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

35 Tel.: +81 29 853 8333

36 Fax: +81 29 853 8333

37 E-mail: tsasaki@md.tsukuba.ac.jp

38

1 **要旨**

2 自閉スペクトラム症(ASD)の有病率は近年増加傾向にあり、最新の推定では米国で約 2.7 %の子どもが診断
3 を受けている。ASD の原因は複雑で、遺伝的要因と環境要因の相互作用によって引き起こされると考えられてい
4 る。環境要因の中でも、抗てんかん薬として広く使用されているバルプロ酸(VPA)の胎生期曝露が、ASD リスクを
5 増加させることが疫学研究で示されており、そのメカニズムの解明は重要な研究課題となっている。本総説では、
6 VPA 曝露と ASD の関連について、発達神経毒性メカニズムと動物モデルを中心に統合的に考察した。VPA の
7 発達神経毒性は多面的であり、エピジェネティックな修飾、神経幹細胞の増殖・分化、シナプス形成、神経伝達
8 物質システムなど、広範な影響を及ぼす。これらの変化は、ASD で観察される行動異常や神経学的特徴と密接
9 に関連していると考えられる。VPA 曝露 ASD モデル動物は、ヒトの ASD に類似した行動異常と神経学的変化を
10 示し、ASD の病態メカニズムの解明に重要な役割を果たしている。VPA などの特定の環境要因が ASD の原因と
11 なるケースは全体の一部であるが、これらの研究は予防可能なリスク因子の特定や ASD の病態メカニズムの理解
12 に重要な貢献をする。今後の研究課題としては、遺伝と環境の相互作用のメカニズム解明、エピジェネティクス研
13 究の発展、環境要因の時間依存性と用量依存性の詳細な解析、動物モデルの知見のヒト研究との統合、個別化
14 医療への応用、新規治療法の開発などが挙げられる。これらの研究を通じて、ASD の複雑な病態メカニズムがよ
15 り深く理解され、効果的な予防法や治療法の開発につながることを期待される。

16

17 **Abstract**

18 The prevalence of autism spectrum disorder (ASD) has been increasing, with recent estimates suggesting that
19 2.7% of children in the U.S. are diagnosed with ASD. Among environmental risk factors, prenatal exposure to
20 valproic acid (VPA), an antiepileptic drug, has been shown to increase ASD risk. This review provides an integrative
21 discussion of the association between VPA exposure and ASD, focusing on developmental neurotoxicity mechanisms
22 and animal models. VPA's neurotoxicity affects epigenetic modifications, neural stem cell proliferation and
23 differentiation, synaptogenesis, and neurotransmitter systems. These changes may underlie behavioral abnormalities
24 and neurological features observed in ASD. Animal models exposed to VPA exhibit ASD-like behaviors and
25 neurological changes, contributing to our understanding of ASD pathomechanisms. While environmental factors like
26 VPA contribute to only a fraction of ASD cases, their study is crucial for identifying preventable risk factors. Future
27 research should elucidate genetic-environmental interactions, advance epigenetics research, analyze time- and dose-
28 dependent effects of environmental factors, integrate findings from animal models with human studies, apply findings
29 to personalized medicine, and develop novel therapies. These efforts aim to enhance our understanding of ASD's
30 complex pathomechanisms, potentially leading to effective prevention and treatment methods.

31

32 **Keywords:** Autism Spectrum Disorder (ASD), Valproic Acid (VPA), Environmental Factors, Brain Organoids,
33 DOHaD Hypothesis

34

1. はじめに

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder, ASD) は、社会的コミュニケーションの障害と限局的・反復的な行動を特徴とする神経発達障害である (1)。ASD の有病率は近年増加傾向にあり、最新の推定では米国で約 2.7 % (1/36) とされる (2)。ASD の原因は複雑で、遺伝的要因と環境要因の相互作用によって引き起こされると考えられている (3)。

環境要因の中でも、胎生期のバルプロ酸 (Valproic Acid, VPA) 曝露が ASD リスクを増加させることが、疫学研究や動物実験によって示されている (4,5)。VPA は抗てんかん薬や気分安定薬として広く使用されている薬剤であり、その発達神経毒性のメカニズムを理解することは、ASD の病態解明や新たな治療法の開発につながる期待される。本総説では、VPA 曝露による ASD リスク増加のメカニズム、VPA 曝露 ASD モデル動物の特徴、そしてこのモデルと他の ASD モデル (特に母体免疫活性化モデル) との比較について概説する。さらに、ASD の原因における遺伝的要因と環境要因の相対的寄与について考察する。

2. バルプロ酸の発達神経毒性

複数の大規模疫学研究により、妊娠中の VPA 使用が ASD リスクを増加させることが報告されている。妊娠中に VPA に曝露された子どもは、曝露されていない子どもと比較して ASD の診断を受ける確率が約 3 倍高いことが示された (4)。VPA 使用による絶対的な ASD リスクは比較的低く (約 4.4%)、VPA 以外の要因も ASD 発症に影響すると考えられる。

VPA の発達神経毒性のメカニズムは複雑であり、多面的な影響が報告されている。まず、VPA はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害作用を持ち、遺伝子発現制御に広範な影響を与える (6)。VPA が HDAC 阻害を介して神経分化関連遺伝子の発現を直接変化させることが示されている (7)。さらに、VPA は神経幹細胞の増殖・分化のバランスを変化させる。低濃度の VPA 曝露は神経幹細胞の増殖を促進し、高濃度または長期間の曝露は神経分化を促進する傾向がある (8)。VPA 曝露が大脳皮質ニューロンの移動を直接阻害することも報告されており (9)、大脳皮質の層構造形成に影響を与えられられる。

VPA が直接ニューロンに作用し、樹状突起の成長とシナプス形成を変化させることも示されている (10)。これは ASD で観察される神経回路の異常の一因となると考えられる。また、VPA 曝露はセロトニン、GABA、グルタミン酸などの神経伝達物質システムに影響を与える (11)。これらの変化は、ASD の症状と密接に関連していることが示唆される。高濃度の VPA 曝露が神経細胞の酸化ストレスを増加させ、ミトコンドリア機能障害やアポトーシスを引き起こすことが報告されている (12)。

VPA はニューロンだけでなく、グリア細胞にも影響を与えることが報告されている。胎生期 VPA 曝露がミクログリアの活性化を引き起こし、これが神経炎症を通じてニューロンの発達に影響を与えられられる (13,14)。また、VPA 曝露がアストロサイトの機能を変化させ、これがニューロンのシナプス形成に影響を与えることも報告されている (15)。これらのグリア細胞の変化が、神経-グリア相互作用を介して間接的にニューロンの発達に影響を与えることが示唆される。

VPA 曝露は脳の構造と機能に広範な影響を与える。大脳皮質の層構造異常、小脳の構造異常、海馬での神

1 経新生の変化などが報告されている (16-18)。胎生期 VPA 曝露が脳皮質のシナプス結合の過剰形成を引き
2 起こし、特に局所回路の過剰な接続と長距離投射の減少が観察された (19)。また、VPA 曝露が興奮性シナプス
3 と抑制性シナプスのバランスを崩すこと (20)、特に、NMDA 受容体と AMPA 受容体の発現比率の変化が報告さ
4 れている。これらの構造的・機能的変化は、ASD で観察される行動異常の神経基盤となりうる。

6 3. DOHaD 仮説からみたバルプロ酸曝露と ASD

7 バルプロ酸 (VPA) 曝露と ASD の関連は、健康と疾病の発達起源 (Developmental Origins of Health and
8 Disease: DOHaD) 仮説の観点から解釈することで、より包括的に理解することができる (21)。この仮説は、VPA 曝
9 露による ASD リスク増加のメカニズムを説明する上で有用な理論的枠組みを提供する。

10 DOHaD 仮説の中核をなすのは、早期の環境要因がエピジェネティックな変化を介して長期的な健康影響をも
11 たらすという考えである。VPA はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤として知られており、エピジェネティッ
12 クな修飾を通じて遺伝子発現を変化させる (6)。この作用は、神経発達に重要な遺伝子の発現パターンを変化さ
13 せ、長期的な影響をもたらす。Kolozsi らは、VPA 曝露がシナプス接着分子である *Neurologin 3 (NLGN3)* の発現
14 を減少させることを報告しており、これはエピジェネティックな変化が神経発達に影響を与える一例である (22)。

15 DOHaD 仮説では、発達の特定の時期 (臨界期) における環境要因の影響が特に重要であるとされる。VPA 曝
16 露の影響も、曝露時期によって異なることが報告されており、特に神経管閉鎖期や脳皮質形成期の曝露が重
17 要であることが示されている (20)。この知見は、神経発達の特定の段階が VPA 曝露の影響に特に脆弱であるこ
18 とを示唆しており、DOHaD 仮説の臨界期の概念と一致する。

19 さらに、DOHaD 仮説は遺伝的素因と環境要因の相互作用の重要性も強調している。VPA 曝露による ASD リス
20 クも、個体の遺伝的背景によって異なる可能性があり、特定の遺伝子多型を持つ個体が VPA 曝露に対してより
21 脆弱である可能性が示唆されている (23)。早期の環境要因が成人期まで影響を及ぼすという点から、同時に適
22 切な介入によって負の影響を緩和できる可能性がある。VPA 曝露による ASD 発症リスクの軽減には、妊娠中の
23 VPA 使用の慎重な管理や、可能な場合は代替薬の使用が重要となる。VPA 曝露モデルを用いた研究では、早
24 期の行動療法や環境エンリッチメントが症状を改善することが報告されており (24)、これは DOHaD 仮説の観点
25 からも興味深い知見である。遺伝-環境相互作用の視点は、ASD の異種性を理解する上で重要であり、さらに可
26 塑性の概念は、ASD の治療や介入戦略の開発に重要な示唆を与える。

28 3. VPA 曝露 ASD モデル動物

29 妊娠中のげっ歯類や非ヒト霊長類に VPA を投与することで、VPA 曝露 ASD モデルが作成されている。このモ
30 デルは、ヒトの ASD に類似した行動異常と神経学的変化を示すことから、ASD 研究において広く使用されている
31 (25-27)。VPA 曝露ラットが社会的相互作用の減少を示すこと、常同行動や反復的な行動パターンの増加を示す
32 ことが観察されている (28)。また、超音波発声の減少や異常なパターンが報告されている (29)。感覚過敏や不
33 安様行動の増加も観察される (30)。VPA 曝露マウスが成体期において不安様行動の増加を示すことや (9)、課
34 題の切り替えや新しい状況への適応能力の低下が観察されることが示されている (31)。神経学的特徴としては、

1 大脳皮質の層構造異常、シナプス接続の異常、神経伝達物質システムの変化、神経炎症、シナプス可塑性の異
2 常、エピジェネティック変化などが報告されている (19,22,32-34)。

3 VPA 曝露 ASD モデルの主な利点は、再現性が高く、ヒトの ASD の行動特性と神経学的特徴を部分的に再現
4 していることである。また、胎生期の環境要因が ASD 発症に与える影響を研究するのに適している。一方で、この
5 モデルには種差の問題や、VPA の直接的な神経毒性効果との区別が難しいという限界がある。また、遺伝的背
6 景や他の環境要因により、VPA 曝露の影響には個体差がある。さらに、ASD は非常に異種性の高い障害であり、
7 VPA 曝露モデルは ASD の一部の側面を反映している点に留意する必要がある。

8

9 4. VPA 曝露モデルと他の ASD モデルの比較

10 他の環境要因による ASD モデルとして母体免疫活性化(MIA)モデルが存在する。MIA モデルは、妊娠中の
11 母体に免疫刺激剤(LPS や poly(I:C)など)を投与することで作成される。このモデルは、妊娠中の感染が ASD リ
12 スクを増加させるという疫学的知見に基づいている (35)。一方で、MIA モデルは統合失調症モデルとして用いら
13 れることもある。

14 VPA モデルと MIA モデル(poly(I:C)使用)のマウスでは、両モデルで社会性の低下と反復行動の増加が観察
15 される (36)。また、ラットを用いて VPA モデルと MIA モデル(LPS 使用)を比較した研究では、両モデルで社会行
16 動の変化が見られたが、VPA モデルでより広範な行動変化(社会性、常同行動、不安様行動)が観察されたこと
17 が報告された (37)。遺伝子発現に関しては、VPA モデルでは神経発達関連遺伝子の発現変化とエピジェネティ
18 ック修飾の変化が顕著であるのに対し、MIA モデルでは免疫関連遺伝子の発現変化と神経発達関連遺伝子の
19 発現変化が報告されている (22,38)。

20 脳の構造的変化に関しては、VPA モデルでは大脳皮質の層構造の顕著な異常や小脳の構造異常が報告さ
21 れているのに対し、MIA モデルでは大脳皮質の層構造の軽度な変化や脳室の拡大、白質の構造変化が報告さ
22 れている (32,39)。VPA モデルではセロトニン系、GABA 系、グルタミン酸系の変化が顕著であるのに対し、MIA
23 モデルではドパミン系の変化が特に注目されており、セロトニン系の変化も報告されている (33,40)。神経炎症が
24 両モデルで観察されるが、MIA モデルでより顕著な反応が見られる傾向がある。MIA モデルでは、長期的な炎症
25 性サイトカインの増加が特徴的である (41,42)。VPA モデルでは興奮性/抑制性バランスの変化と NMDA 受容体
26 機能の変化が報告されているのに対し、MIA モデルではシナプス密度の変化とシナプス可塑性の異常が報告さ
27 れている (19,43)。

28 これらの比較から、VPA 曝露モデルと MIA モデルはいくつかの共通点を持ちながらも、異なる側面の ASD 病
29 態を反映しているといえる。VPA モデルはより顕著な行動変化と神経発達の異常を示す傾向があるが、MIA モデ
30 ルは免疫系の関与をより直接的に反映していると考えられる。

31 また、ASD 研究では、*SHANK3*、*CNTNAP2*、*FMRI* などの遺伝子改変モデルも広く使用されている (44)。遺
32 伝子改変モデルは特定の遺伝子変異の影響を反映するのに対し、VPA 曝露モデルはより広範な神経発達プロ
33 セスに影響を与える。遺伝子改変モデルは比較的一貫した表現型を示す傾向があるが、VPA 曝露モデルでは
34 個体差が大きい場合がある。

1 時間的特異性に関しては、VPA 曝露モデルは特定の発達時期(通常は胎生期)の環境要因の影響を反映す
2 るのに対し、遺伝子改変モデルは生涯を通じての遺伝子機能の変化を反映する。これらの異なるモデルは相補
3 的な情報を提供しており、複数のモデルを組み合わせた研究アプローチが、ASD の複雑な病態メカニズムの理
4 解に貢献する。

5. ASD における遺伝的要因と環境要因の相対的寄与

7 ASD の原因における遺伝的要因と環境要因の相対的寄与を正確に定量化することは難しいが、双子研究や
8 大規模疫学研究からいくつかの洞察が得られている。ASD の遺伝率を 64-91%と推定しているメタ分析がある
9 (45)。この研究では、環境要因の寄与を 9-36%と推定している。また、スウェーデンの全国規模研究では、ASD の
10 遺伝率を約 80%と推定し、非共有環境要因の寄与を約 20%と推定している (46)。これらの研究は、ASD の発症に
11 対する遺伝的要因の強い影響を示しているが、遺伝率の推定値にはばらつきがあり、研究デザインや対象集団
12 によって異なる結果が得られている点に注意が必要である。

13 環境要因の中でも、VPA や MIA などの特定の要因の寄与度を推定した研究も存在する。前述の研究では、
14 妊娠中の VPA 使用が ASD リスクを約 3 倍に増加させると報告している (4)。VPA 使用による絶対的な ASD リス
15 クは約 4.4%と推測されている。MIA に関しては、妊娠中の感染が ASD リスクを約 1.3-2 倍に増加させるというメ
16 分析の結果がある (47)。これらの研究から、VPA や MIA などの特定の環境要因の寄与度は、全ての ASD ケー
17 スのうちの比較的小さな割合に留まると推測されるが、これらの要因の研究は、予防可能なリスク因子の特定、
18 ASD の病態メカニズムの理解、新たな治療戦略の開発という点で重要性が高いと考えられる。

19 ASD の発症メカニズムを理解する上で、遺伝的要因と環境要因の相互作用が重要であるという見方が支持さ
20 れている (48,49)。特定の一塩基多型(SNP)を持つ個体が、環境要因に対してより高い ASD リスクを示すなど
21 (23)、特定の遺伝的背景を持つ個体が、VPA や MIA などの環境要因に対してより脆弱であるという仮説がある。
22 エピジェネティクスも遺伝と環境の相互作用において重要な役割を果たしていると考えられる。VPA や MIA は、
23 遺伝子発現を制御するエピジェネティックな修飾(ヒストン修飾や DNA メチル化など)を変化させることで、遺伝的
24 要因と環境要因の「橋渡し」をすると推測される (50)。これらの変化は、長期的な遺伝子発現の変化をもたらし、
25 ASD の発症や症状の重症度に影響を与えると考えられる。

26 環境要因の影響は、先述の通り、特定の発達段階(例:神経管閉鎖期、シナプス形成期など)での曝露が、よ
27 り大きな影響を与える。環境要因の影響は、曝露の程度(用量や頻度など)によっても異なる。例えば、VPA の影
28 響は用量依存的であり、高用量でより顕著な影響が観察される (51)。これらの複雑な相互作用を考慮すると、
29 ASD の原因を単純に遺伝的要因と環境要因の割合で表現することは適切でない場合が多いと考えられる。個々
30 のケースにおいて、特定の遺伝的背景と環境要因の組み合わせが、どのように ASD リスクや症状プロファイルに
31 影響を与えるかを理解することが重要である。

6. 脳オルガノイドを用いた ASD の環境要因研究

1 近年、精神疾患患者由来の iPS 細胞から作製した脳オルガノイドを用いた研究が行われるようになってきている。
2 脳オルガノイドを用いて、バルプロ酸や MIA のような環境因子の影響を調査する際には、注意点、利点、そして
3 限界を考慮する必要がある。研究を進める上で最も重要な注意点は、薬剤曝露のタイミングと期間、濃度設定、
4 そして代謝の考慮である。オルガノイドの発達段階を実際の脳発達と対応させること、また生理的に妥当な薬剤
5 濃度での実験が必要である(52,53)。

6 脳オルガノイドを用いた研究の主な利点は、ヒト特異的な薬剤の影響を評価できることである。種差の問題を回
7 避し、ヒト特異的な神経発達過程を再現できる点が強みである。また、長期培養が可能であるため、慢性的な薬
8 剤曝露の影響を評価できる(54)。一方で、この研究アプローチにはいくつかの限界点も存在する。オルガノイドが
9 脳の全体的な構造や他の器官との相互作用を欠いていること、血液脳関門の再現が不完全であることが主な課
10 題である。また、高次脳機能の完全な再現には至っておらず、行動や認知機能などへの影響を直接評価するこ
11 とは困難である(55)。これらの課題に対応するため、マイクロ流体技術との統合による動的な薬剤曝露モデルの
12 開発や、多臓器オルガノイドシステムの構築による全身性の影響評価などが必要となる(56,57)。今後の技術革新
13 と研究の進展により、ASD 患者とその家族にとって有益な知見がもたらされることが期待される。

14

15 6. まとめ

16 本総説では、VPA の胎生期曝露が ASD の発症リスクに与える影響とそのメカニズムについて概観した。VPA
17 曝露 ASD モデルの研究は、環境要因が ASD の発症リスクに与える影響と、その神経生物学的メカニズムの理解
18 に大きく貢献してきた。このモデルは、ASD に類似した行動異常と神経学的変化を示す。VPA の発達神経毒性
19 は、遺伝子発現制御、神経幹細胞の増殖・分化、シナプス形成、神経伝達物質システム、グリア細胞機能など、
20 多岐にわたる影響を及ぼすことが明らかになっており、これらの変化は、ASD で観察される行動異常や神経学的
21 特徴と密接に関連していると考えられる。一方で、ASD の原因は複雑で多様であり、VPA などの特定の環境要因
22 が ASD の原因となるケースは全体の一部に限られることも考慮する必要がある。VPA 曝露モデルと他の ASD モ
23 デル(特に母体免疫活性化モデルや遺伝子改変モデル)は相補的な情報を提供しており、複数のモデルを組み
24 合わせた研究アプローチの重要である。

25

26 7. 今後の展望

27 ASD の病態メカニズムのさらなる解明と効果的な治療法の開発に向けて、以下のような研究課題が重要である
28 と考えられる。まず遺伝と環境の相互作用のメカニズム解明が求められる。特定の遺伝的背景を持つ個体が環境
29 要因に対してより脆弱である理由やそのメカニズムの詳細な解明が必要であり、これにはゲノムワイド関連研究
30 (GWAS)と環境要因の相互作用解析、およびエピジェネティクス研究の発展が含まれる。同時に、環境要因の影
31 響についてより詳細な解析(環境要因の時間依存性と用量依存性、複合的な環境要因の影響評価など、特に異
32 なる発達段階での曝露実験や用量反応関係の詳細な検討)が重要である。

33 VPA 曝露モデルやその他の ASD モデルから得られた知見を、ヒトの臨床研究や疫学研究と統合し、ヒトの ASD
34 の理解につなげる努力が継続的に必要である。これには長期的な追跡研究や神経回路レベルでの異常の解明

1 が含まれる。ヒトと動物モデルに共通して用いることができる実験技術の拡大が ASD の理解を助けることだろう。こ
2 れらの理解を基に、遺伝的背景と環境要因の相互作用を考慮した個別化された治療法の開発や予防戦略の確
3 立が期待される。特に、エピジェネティックな修飾を標的とした治療法や神経炎症を制御する治療法の開発が注
4 目される。VPA 曝露を含む動物モデル研究は、ヒト ASD 全体像の完全な再現モデルではないことを認識しつつ、
5 その限界を理解した上でデータを解釈し、ヒト研究と相補的に活用していくことが重要である。基礎研究の知見を
6 臨床応用へと橋渡しするトランスレーショナル研究(バイオマーカーの開発や新たな治療標的の同定)の推進が重
7 要である。これらの多面的なアプローチを通じて、ASD の複雑な病態メカニズムがより深く理解され、効果的な予
8 防法や治療法の開発につながることを期待される。

9

10 8. 謝辞

11 当研究室の研究の一部は、科学研究費補助金(19K08065, 22K07611, 19H05201)、先進医薬研究振興財団、
12 内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団、川野小児医科学奨学財団、大樹生命厚生財団、ライフサイエンス
13 振興財団、中富健康科学振興財団、薬学研究奨励財団、三島海雲記念財団、基礎生物学研究所・共同利用研
14 究、筑波大学オープンファシリティ推進室のサポートの下で行われた。

15 本総説の執筆にあたり、解剖学・神経科学研究室のメンバーから、有意義なコメントをいただいた。この場をお
16 借りして感謝する。

17

18 9. 利益相反声明

19 著者らは、競合する利害関係がないことを宣言する。

20

21

参考文献

1. Gangopadhyay M. DSM-5-TR® self-exam questions. Muskin PR, Dickerman AL, Drysdale A, Holderness CC, editors. Arlington, TX: American Psychiatric Association Publishing; 2023. 488 p.
2. Christensen DL, Braun KVN, Baio J, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 2018 Nov 16;65(13):1–23.
3. Bai D, Yip BHK, Windham GC, Sourander A, Francis R, Yoffe R, et al. Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort. *JAMA Psychiatry.* 2019 Oct 1;76(10):1035–43.
4. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013 Apr 24;309(16):1696–703.
5. Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG. Fetal valproate syndrome: clinical and neuro-developmental features in two sibling pairs. *Dev Med Child Neurol.* 1994 Apr;36(4):361–9.
6. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. *J Biol Chem.* 2001 Sep;276(39):36734–41.
7. Hsieh J, Nakashima K, Kuwabara T, Mejia E, Gage FH. Histone deacetylase inhibition-mediated neuronal differentiation of multipotent adult neural progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Nov 23;101(47):16659–64.
8. Juliandi B, Abematsu M, Nakashima K. Epigenetic regulation in neural stem cell differentiation. *Dev Growth Differ.* 2010 Aug;52(6):493–504.
9. Fujimura K, Mitsunashi T, Shibata S, Shimozaoto S, Takahashi T. In utero exposure to valproic acid induces neocortical dysgenesis via dysregulation of neural progenitor cell proliferation/differentiation. *J Neurosci.* 2016 Oct 19;36(42):10908–19.
10. Uchino S, Hirasawa T, Tabata H, Gonda Y, Waga C, Ondo Y, et al. Inhibition of N-methyl-D-aspartate receptor activity resulted in aberrant neuronal migration caused by delayed morphological development in the mouse neocortex. *Neuroscience.* 2010 Aug 25;169(2):609–18.
11. Kumamaru E, Egashira Y, Takenaka R, Takamori S. Valproic acid selectively suppresses the formation of inhibitory synapses in cultured cortical neurons. *Neurosci Lett.* 2014 May 21;569:142–7.
12. Fukuchi M, Nii T, Ishimaru N, Minamino A, Hara D, Takasaki I, et al. Valproic acid induces up- or down-regulation of gene expression responsible for the neuronal excitation and inhibition in rat cortical neurons through its epigenetic actions. *Neurosci Res.* 2009 Sep;65(1):35–43.
13. Kazlauskas N, Campolongo M, Lucchina L, Zappala C, Depino AM. Postnatal behavioral and inflammatory alterations in female pups prenatally exposed to valproic acid. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Oct;72:11–21.
14. Sanagi T, Sasaki T, Nakagaki K, Minamimoto T, Kohsaka S, Ichinohe N. Segmented Iba1-positive processes of microglia in autism model marmosets. *Front Cell Neurosci.* 2019 Jul 30;13:344.
15. Lepko T, Pusch M, Müller T, Schulte D, Ehses J, Kiebler M, et al. Choroid plexus-derived miR-204 regulates the number of quiescent neural stem cells in the adult brain. *EMBO J.* 2019 Sep 2;38(17):e100481.
16. Sabers A, Bertelsen FCB, Scheel-Krüger J, Nyengaard JR, Møller A. Long-term valproic acid exposure increases the number of neocortical neurons in the developing rat brain. A possible new animal model of autism. *Neurosci Lett.* 2014 Sep 19;580:12–6.
17. Ingram JL, Peckham SM, Tisdale B, Rodier PM. Prenatal exposure of rats to valproic acid reproduces the cerebellar anomalies associated with autism. *Neurotoxicol Teratol.* 2000 May;22(3):319–24.
18. Contestabile A, Greco B, Ghezzi D, Tucci V, Benfenati F, Gasparini L. Lithium rescues synaptic plasticity and memory in Down syndrome mice. *J Clin Invest.* 2013 Jan;123(1):348–61.
19. Rinaldi T, Kulangara K, Antonello K, Markram H. Elevated NMDA receptor levels and enhanced postsynaptic long-term potentiation induced by prenatal exposure to valproic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Aug 14;104(33):13501–6.
20. Kim KC, Kim P, Go HS, Choi CS, Yang S-I, Cheong JH, et al. The critical period of valproate exposure to induce autistic symptoms in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Lett.* 2011 Mar 5;201(2):137–42.

- 1 21. 佐田文宏/福岡秀興, editor. DOHaD 先制医療への展開. 金原出版株式会社; 2023 年 5 月 10 日.
- 2 22. Kolozsi E, Mackenzie RN, Rouillet FI, deCatanzaro D, Foster JA. Prenatal exposure to valproic acid leads to
3 reduced expression of synaptic adhesion molecule neuroligin 3 in mice. *Neuroscience*. 2009 Nov
4 10;163(4):1201–10.
- 5 23. Schaafsma SM, Pfaff DW. Etiologies underlying sex differences in Autism Spectrum Disorders. *Front*
6 *Neuroendocrinol*. 2014 Aug;35(3):255–71.
- 7 24. Schneider Gasser EM, Schaer R, Mueller FS, Bernhardt AC, Lin H-Y, Arias-Reyes C, et al. Prenatal immune
8 activation in mice induces long-term alterations in brain mitochondrial function. *Transl Psychiatry*. 2024 Jul
9 16;14(1):289.
- 10 25. Rouillet FI, Lai JKY, Foster JA. In utero exposure to valproic acid and autism--a current review of clinical and
11 animal studies. *Neurotoxicol Teratol*. 2013 Mar;36:47–56.
- 12 26. Yasue M, Nakagami A, Banno T, Nakagaki K, Ichinohe N, Kawai N. Indifference of marmosets with prenatal
13 valproate exposure to third-party non-reciprocal interactions with otherwise avoided non-reciprocal individuals.
14 *Behav Brain Res*. 2015 Oct 1;292:323–6.
- 15 27. Mimura K, Oga T, Sasaki T, Nakagaki K, Sato C, Sumida K, et al. Abnormal axon guidance signals and reduced
16 interhemispheric connection via anterior commissure in neonates of marmoset ASD model. *Neuroimage*. 2019
17 Jul 15;195:243–51.
- 18 28. Schneider T, Przewłocki R. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of
19 autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Jan;30(1):80–9.
- 20 29. Gandal MJ, Edgar JC, Ehrlichman RS, Mehta M, Roberts TPL, Siegel SJ. Validating γ oscillations and delayed
21 auditory responses as translational biomarkers of autism. *Biol Psychiatry*. 2010 Dec 15;68(12):1100–6.
- 22 30. Markram K, Rinaldi T, La Mendola D, Sandi C, Markram H. Abnormal fear conditioning and amygdala
23 processing in an animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Mar;33(4):901–12.
- 24 31. Kataoka S, Takuma K, Hara Y, Maeda Y, Ago Y, Matsuda T. Autism-like behaviours with transient histone
25 hyperacetylation in mice treated prenatally with valproic acid. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Feb;16(1):91–
26 103.
- 27 32. Gogolla N, Leblanc JJ, Quast KB, Südhof TC, Fagiolini M, Hensch TK. Common circuit defect of excitatory-
28 inhibitory balance in mouse models of autism. *J Neurodev Disord*. 2009 Jun;1(2):172–81.
- 29 33. Narita M, Oyabu A, Imura Y, Kamada N, Yokoyama T, Tano K, et al. Nonexploratory movement and behavioral
30 alterations in a thalidomide or valproic acid-induced autism model rat. *Neurosci Res*. 2010 Jan;66(1):2–6.
- 31 34. Bronzuoli MR, Facchinetti R, Ingrassia D, Sarvadio M, Schiavi S, Steardo L, et al. Neuroglia in the autistic
32 brain: evidence from a preclinical model. *Mol Autism*. 2018 Dec 27;9(1):66.
- 33 35. Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med*. 2011 Jul;17(7):389–94.
- 34 36. Choi GB, Yim YS, Wong H, Kim S, Kim H, Kim SV, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice
35 promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*. 2016 Feb 26;351(6276):933–9.
- 36 37. Servadio M, Vanderschuren LJM, Trezza V. Modeling autism-relevant behavioral phenotypes in rats and mice:
37 Do “autistic” rodents exist? *Behav Pharmacol*. 2015 Sep;26(6):522–40.
- 38 38. Oskvig DB, Elkahloun AG, Johnson KR, Phillips TM, Herkenham M. Maternal immune activation by LPS
39 selectively alters specific gene expression profiles of interneuron migration and oxidative stress in the fetus
40 without triggering a fetal immune response. *Brain Behav Immun*. 2012 May;26(4):623–34.
- 41 39. Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH. Maternal influenza infection causes marked behavioral and
42 pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci*. 2003 Jan 1;23(1):297–302.
- 43 40. Malkova NV, Yu CZ, Hsiao EY, Moore MJ, Patterson PH. Maternal immune activation yields offspring
44 displaying mouse versions of the three core symptoms of autism. *Brain Behav Immun*. 2012 May;26(4):607–
45 16.
- 46 41. Smith SEP, Li J, Garbett K, Mirmics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development
47 through interleukin-6. *J Neurosci*. 2007 Oct 3;27(40):10695–702.
- 48 42. Giovanoli S, Engler H, Engler A, Richetto J, Voget M, Willi R, et al. Stress in puberty unmasks latent
49 neuropathological consequences of prenatal immune activation in mice. *Science*. 2013 Mar 1;339(6123):1095–

- 1 9.
- 2 43. Coiro P, Padmashri R, Suresh A, Spartz E, Pendyala G, Chou S, et al. Impaired synaptic development in a
3 maternal immune activation mouse model of neurodevelopmental disorders. *Brain Behav Immun.* 2015
4 Nov;50:249–58.
- 5 44. Sztainberg Y, Zoghbi HY. Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders. *Nat Neurosci.*
6 2016 Oct 26;19(11):1408–17.
- 7 45. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of
8 twin studies. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016 May;57(5):585–95.
- 9 46. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Hultman C, Larsson H, Reichenberg A. The heritability of autism
10 spectrum disorder. *JAMA.* 2017 Sep 26;318(12):1182.
- 11 47. Jiang H-Y, Xu L-L, Shao L, Xia R-M, Yu Z-H, Ling Z-X, et al. Maternal infection during pregnancy and risk of
12 autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2016 Nov;58:165–72.
- 13 48. Yasuda Y, Matsumoto J, Miura K, Hasegawa N, Hashimoto R. Genetics of autism spectrum disorders and future
14 direction. *J Hum Genet.* 2023 Mar;68(3):193–7.
- 15 49. Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorders. *Trends Cogn Sci.* 2011 Sep;15(9):409–16.
- 16 50. LaSalle JM. Epigenomic strategies at the interface of genetic and environmental risk factors for autism. *J Hum*
17 *Genet.* 2013 Jul;58(7):396–401.
- 18 51. Nicolini C, Fahnestock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. *Exp Neurol.* 2018 Jan;299(Pt
19 A):217–27.
- 20 52. Qian X, Nguyen HN, Song MM, Hadiono C, Ogden SC, Hammack C, et al. Brain-region-specific organoids
21 using mini-bioreactors for modeling ZIKV exposure. *Cell.* 2016 May 19;165(5):1238–54.
- 22 53. Zhong S, Zhang S, Fan X, Wu Q, Yan L, Dong J, et al. A single-cell RNA-seq survey of the developmental
23 landscape of the human prefrontal cortex. *Nature.* 2018 Mar 22;555(7697):524–8.
- 24 54. Marton RM, Paşca SP. Organoid and assembloid technologies for investigating cellular crosstalk in human brain
25 development and disease. *Trends Cell Biol.* 2020 Feb;30(2):133–43.
- 26 55. Trujillo CA, Gao R, Negraes PD, Gu J, Buchanan J, Preissl S, et al. Complex oscillatory waves emerging from
27 cortical organoids model early human brain network development. *Cell Stem Cell.* 2019 Oct 3;25(4):558-569.e7.
- 28 56. Park SE, Georgescu A, Huh D. Organoids-on-a-chip. *Science.* 2019 Jun 7;364(6444):960–5.
- 29 57. Brassard JA, Lutolf MP. Engineering stem cell self-organization to build better organoids. *Cell Stem Cell.* 2019
30 Jun 6;24(6):860–76.