

第 105 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

社会性障害と遺伝負因

仲 神 龍 一 (東京大学大学院医学系研究科精神医学分野)

双子研究をはじめとする様々な研究から社会性障害に遺伝負因が存在することは疑いのないことである。しかし、遺伝研究をするにあたって、社会性障害は単純なメンデル遺伝の様式をとっていないことから、家族研究などから具体的な遺伝負因を絞り込むことは困難であった。遺伝負因の解析の一つの方向性として、遺伝子の明らかな障害があると考えられる Angelman syndrome や Prader-Willi syndrome, Rett syndrome, Fragile X syndrome など、社会性障害が合併することがわかっている症候群に注目した研究が進んだ¹⁾。遺伝研究の初期では Giemsa 染色した染色体の顕微鏡による観察など、研究手段が限られていたこともあったが、研究が進むにつれ 15q11-q13 領域や 7q 領域などいくつかの候補領域が発見された。更に PCR 法などが開発され、具体的な遺伝子の解析が行えるようになると、15q11-q13 領域には UBE3A や GABR B3, ATP10C などが、7q 領域には WNT2 や FOXP2, CADPS2, NRCAM などが、X 染色体には MECP2 や FMR1/2, NLGN3/4 などが、22q13 領域には SHANK3 などが社会性障害との関連を指摘されるようになった。また、欠損などの明らかな表現形の違いが予想される違いの他に、一塩基多型 (SNPs) と呼ばれる違いが発見されたことも更なる詳細な遺伝研究につながった。

一方、分子生物学的な研究の発展は新しい知見をもたらした。関連が指摘された遺伝子の働きを調べてみると、シナプスの可塑性に関係している遺伝子や、遺伝子の発現調節に関わっている遺

子であることが明らかになった⁹⁾。神経可塑性も精神活動の基盤となる現象であるが、可塑性の中でも細胞内情報伝達に着目した仮説もいくつか立っている¹⁰⁾。我々のグループも新しい分子生物学的な知見を元に仮説を立て、社会性障害と GRPR との関連性や⁴⁾、NF-1 との関連性⁵⁾、Tachikinin-1 の SNPs との関連⁷⁾、NRCAM との関連⁸⁾、15q11-13 領域の ATP10A との関連²⁾などを明らかにしていった。しかし、その逆に他国での関連研究では相関が示されているのに、7q31 領域の FOXP⁶⁾ や 15q11-13 領域の GABA 受容体遺伝子¹²⁾、リアノジン受容体遺伝子¹³⁾など、日本人での母集団では否定的な結果となったものもある。相反する結果が報告されるのは、検出力の問題もあるが、母集団の遺伝学的な質の問題もあり、単純な統計学を当てはめただけでは社会性障害に関連のある遺伝子を洗い出すのは困難である現状を示している。

これまでの考えは種々の仮説に基づくアプローチによるものであったが、技術的な進歩によりゲノム DNA を簡便にかつ大量に調べることができるようになり、新たなアプローチが生み出された。いわゆる high-throughput な技術であるが、その最たるものが DNA チップによる解析であろう。これらの技術的進歩により 15 番染色体上から新しく遺伝子候補が見つかる¹⁴⁾ など次々と新たな知見が報告されている。一度に大量の遺伝子を調べることができるようになり新しい概念としてゲノムワイド関連解析 (Genome-Wide Association Study: GWAS) という考えも出てきており³⁾、

次々と新しい遺伝子の報告がなされている。恣意的に仮説を立てずに全てを調べてしまうのもこれからの遺伝研究のひとつの方向性と考えられる。

単純な DNA チップを用いた解析手法の発展として Comparative Genomic Hybridization (CGH) 法を応用した、アレイ CGH 法による解析がある。我々のグループで現在行っている研究のひとつなので詳しく解説する。従来の DNA チップによる解析では蛍光標識したゲノム DNA の断片がチップにあるプローブに結合する程度を観察するのみであったが、CGH 法では対照群と疾患群の両方のゲノム DNA をそれぞれ別の蛍光標識を行い、等量ずつを競合 (comparative) させてプローブに結合させ、それぞれの蛍光強度を測定し、その比を取る。通常 DNA チップの解析の方法では定性的な解析しかできなかったため、遺伝子のコピー数の違いを測定することができなかった。CGH 法では対照群と疾患群の量的な違いが蛍光強度の比として測定できるため、簡便にその違いを明らかにすることが可能になった。チップのみの解析ではあるが社会性障害において遺伝子コピー数の異常が遺伝負因となっていることが示唆される結果も報告されている¹¹⁾。

我々は 15 番染色体に特化した設計のアレイ CGH 法用のチップを用いて社会性障害の疾患群と、標準的な遺伝子のモデルとしての対照群となる遺伝子プールを比べることによって、スクリーニングとしてのアレイ CGH 解析を行った。その結果いくつかの候補領域が発見されたが、アレイ CGH 法では正確さに限界があると考え、その候補の中で遺伝子コピー数の違いがあると考えられる遺伝子を選び、更にリアルタイム PCR 法で確認を行った。すると、スクリーニングでは数例の違いが検出されたに過ぎなかったが、疾患群と対照群では遺伝子コピー数の分布の違いがあることが示唆される結果となった。この結果は従来の報告ではアレイ CGH 法のみでコピー数の違いを指摘されてきたが、実際にひとつひとつ調べてみると極端な例だけではなく、コピー数の違い、つまり、遺伝子の量的違いが疾患の遺伝負因にな

っている可能性を示唆している。これは、従来の、複数の遺伝子が社会性障害に関わっているだけでなく、その量的違いもリスクの一つだと示唆しているといえる。

ま と め

社会性障害の遺伝負因を明らかにする研究の方向性として、分子生物学的な知見からの仮説を元にした GWAS の考え方のようにゲノム全体を扱うアプローチがあるが、その中の一つとして遺伝子コピー数の違いに着目したアプローチがある。アレイ CGH 法を用いた研究で目覚ましい知見が得られているが、技術的な制約で明確に提示できるレベルではない。しかし、次世代シーケンサーの開発などが進んでおり、将来的にはより明確に解析できることが期待できる。これらのアプローチにより社会性障害の遺伝負因が明らかになっていくことで、早期発見・早期介入及び根本的な治療に貢献するものと考えられる。

文 献

- 1) Bishop, D.V.: Genes, cognition, and communication: insights from neurodevelopmental disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 1156; 1-18, 2009
- 2) Kato, C., Tochigi, M., Ohashi, J., et al.: Association study of the 15q11-q13 maternal expression domain in Japanese autistic patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B (7); 1008-1012, 2008
- 3) Ma, D., Salyakina, D., Jaworski, J.M., et al.: A genome-wide association study of autism reveals a common novel risk locus at 5p14.1. *Ann Hum Genet*, 73 (Pt 3); 263-273, 2009
- 4) Marui, T., Hashimoto, O., Nanba, E., et al.: Gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) locus in Japanese subjects with autism. *Brain Dev*, 26 (1); 5-7, 2004
- 5) Marui, T., Hashimoto, O., Nanba, E., et al.: Association between the neurofibromatosis-1 (NF1) locus and autism in the Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 131B (1); 43-47, 2004
- 6) Marui, T., Koishi, S., Funatogawa, I., et al.: No association of FOXP2 and PTPRZ1 on 7q31 with

autism from the Japanese population. *Neurosci Res*, 53 (1) ; 91-94, 2005

7) Marui, T., Funatogawa, I., Koishi, S., et al. : Tachykinin 1 (TAC1) gene SNPs and haplotypes with autism : a case-control study. *Brain Dev*, 29 (8) ; 510-513, 2007

8) Marui, T., Funatogawa, I., Koishi, S., et al. : Association of the neuronal cell adhesion molecule (NRCAM) gene variants with autism. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12 (1) ; 1-10, 2009

9) Persico, A.M., Bourgeron, T. : Searching for ways out of the autism maze : genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends Neurosci*, 29 (7) ; 349-358, 2006

10) Samuels, I.S., Saitta, S.C., Landreth, G.E. : MAP'ing CNS development and cognition : an ERK-some process. *Neuron*, 61 (2) ; 160-167, 2009

11) Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., et al. : Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 316 (5823) ; 445-449, 2007

12) Tochigi, M., Kato, C., Koishi, S., et al. : No evidence for significant association between GABA receptor genes in chromosome 15q11-q13 and autism in a Japanese population. *J Hum Genet*, 52 (12) ; 985-989, 2007

13) Tochigi, M., Kato, C., Ohashi, J., et al. : No association between the ryanodine receptor 3 gene and autism in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62 (3) ; 341-344, 2008

14) Wang, K., Zhang, H., Ma, D., et al. : Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature*, 459 (7246) ; 528-533, 2009
