

遺伝研究コンソーシアムによる自閉症関連遺伝子の解明

●難波栄二¹⁾ ◆檜垣克美¹⁾ ◆前川真治¹⁾ ◆富永里香¹⁾ ◆佐々木司²⁾ ◆松本英夫³⁾ ◆山本謙司³⁾

1) 鳥取大学・生命機能研究支援センター 2) 東京大学・保健管理センター 3) 東海大学・医学部

〈研究の目的と進め方〉

自閉症の原因遺伝子を単離するために、東京大学、東海大学、鳥取大学の日本で初めての遺伝研究コンソーシアムで研究を進める。自閉症臨床の実績のある東京大学、東海大学を中心にヒトゲノム解析倫理委員会の承諾を得た300以上の自閉症検体がすでに集まっている。本プロジェクトでは、鳥取大学を中心にDNAチップ解析にて日本人自閉症に関連する遺伝子を網羅的に把握するとともに、ゲノムインプリンティング遺伝子、脆弱X症候群や結節性硬化症原因遺伝子、脳形成の遺伝子、さらにセロトニンやドーパミン代謝に重要な遺伝子との関連を解析する。

〈研究開始時の研究計画〉

1. DNAチップによる患者リンパ芽球の解析

発症不一致例あるいは症状に差のある一卵性双生児ならびに同姓の同胞例で同性のリンパ芽球を10家系程度集める。そのリンパ芽球からRNAを抽出し、20,000以上の遺伝子を対象にDNAチップ解析を進める。複数家系で共通して差を見出す遺伝子に注目してリアルタイムPCR法でその発現の差を確認する。

2. インプリンティング遺伝子との関連遺伝子解析

精神疾患関連領域から単離されたインプリンティング遺伝子のSNPを用いて関連遺伝子解析を行う。

3. ニューロトランスミッター遺伝子との関連遺伝子解析

セロトニン、ドーパミンの合成酵素、受容体遺伝子のSNPを用いて関連遺伝子解析を行う。

4. 脳形成遺伝子との関連遺伝子解析

脆弱X症候群原因遺伝子FMR1、結節性硬化症原因遺伝子TSC1、脳形成に関連するReelinなどの遺伝子のSNPにて関連遺伝子解析を行う。

〈研究期間の成果〉

1. DNAチップによる患者リンパ芽球の解析

2家系のリンパ芽球を用い、子とその両親のリンパ芽球からRNAを分離し日立Ace geneを用いた発現プロフィールの検討を行った。しかしながら両親との差が2家系に共通する遺伝子を見出すことはできなかった。

2. インプリンティング遺伝子との関連遺伝子解析

7番染色体上のインプリンティング領域の遺伝子を選び出しSNPを用いた関連遺伝子解析を行った。関連のない遺伝子の報告は行った(3)さらに関連が示唆される領域を見出しており現在論文を作成中である。さらに、リンパ芽球を用いて7番染色体、2番染色体、15番染色体などの染色体領域の脳機能と関連の深い62の遺伝子のメチル化状況の検討を行い、インプリンティングが示唆されるヘミメチル化領域を検討し、2番染色体上に3つの候補領域を見出した。

3. ニューロトランスミッター遺伝子との関連遺伝子解析

TDT解析を用いセロトニントランスポーター遺伝子を検討したが、日本人自閉症とは関連がないことが明らか

になった(1)。ドーパミン関連の遺伝子との関連も検討中である。

4. 脳形成遺伝子との関連遺伝子解析

脆弱X症候群原因遺伝子FMR1のCGG繰り返し配列を正常対象1161例、自閉症116例で検討したが差がないことが明らかになった(論文作成中)。脳傾性に関する遺伝子としてHOXA1遺伝子のヒスチジン多型に注目して研究を行った。自閉症との関連は明らかではなかったが、細胞の機能障害を引き起こす興味深い多型を見出した(2)。

〈国内外での成果の位置づけ〉

日本国内では自閉症の遺伝研究が少なく、本研究において陽性の成果は少なかったが国際的に通用する研究成果に結びつく成果を出すことができた。また、本研究により国内では唯一国際的に通用する自閉症の遺伝的研究の基礎を構築することができ、今後の研究の発展には極めて大きいと考えられた。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

一卵性双生児例の検体を集めることができず、マイクロアレイの研究が進まなかった。自閉症検体数は300例を超えたが、正常検体のリンパ芽球を集めることが予想外に困難であった。

〈今後の課題〉

一卵性双生児例の検体の収集、身体所見やバイオマーカーを検討する、諸外国との共同研究による日本人自閉症の特徴の検討、さらに網羅的なSNP解析などを用いて日本人自閉症の解析を進める必要もあると考えられる。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1. Koishi, S., Yamamoto, K., Matsumoto, H., Koishi, S., Enseki, Y., Oya, A., Asakura, A., Aoki, Y., Atsumi, M., Iga, T., Inomata, J., Inoko, H., Sasaki, T., Nanba, E., Kato, N., Ishii, T., Yamazaki K., Serotonin transporter gene promoter polymorphism and autism: A family-based genetic association study in Japanese population, *Brain Dev* (in press)
2. Paraguison, R.C., Higaki, K., Sakamoto, Y., Hashimoto, O., Miyake, N., Matsumoto, H., Yamamoto, K., Sasaki, T., Kato, N., Nanba, E., Polyhistidine tract expansions in HOXA1 result in intranuclear aggregation and increased cell death, *Biochem Biophys Res Commun*, 336(4), 1033-1039 (2005)
3. Marui, T., Koishi, S., Funatogawa, I., Yamamoto, K., Matsumoto, H., Hashimoto, O., Nanba, E., Kato, C., Ishijima, M., Watanabe, K., Kasai, K., Kato, N., Sasaki, T., No association of FOXP2 and PTPRZ1 on 7q31 with autism from the Japanese population, *Neurosci Res*, 53(1), 91-94 (2005)