

【特集 自閉症をめぐる】

自閉症の遺伝的背景

難波 栄二

I. はじめに

遺伝病は、フェニルケトン尿症や筋ジストロフィー症などのように、比較的まれで一つの遺伝子異常で発症する疾患を示す言葉として一般的には用いられている。近年、これらの疾患の遺伝子研究は大きく進歩し、遺伝子診断が可能になり、遺伝子治療などの研究も積極的に進められている。これに対して高血圧、糖尿病、痴呆など発症頻度の高い疾患は、環境の影響が強く、遺伝とは直接関係ない疾患と考えられがちである。しかし、これらの疾患の発症にも遺伝は重要な影響を及ぼしており、遺伝学では多因子遺伝（または複雑遺伝）に分類される(14)。近年、これらの疾患に対する遺伝研究は世界的に大きく推進されており、日本でもミレニアム・ゲノム・プロジェクトの大きな柱になっている(20)。これらの疾患は一つの遺伝子の異常が原因ではなく、その発症には多くの遺伝子が関連している。この遺伝研究の目標は、関連する遺伝子の情報から治療のための新しい薬剤を効率的に開発したり、それぞれの患者の遺伝的な特徴に合った適切な医療を提供することである。

自閉症も多因子遺伝に従う疾患と考えられる。自閉症の遺伝研究は単なる基礎研究ではなく、新しい治療法や、よりよい医療を患者に提供するために、重要な臨床研究である。

1. 自閉症の遺伝的特徴(表1)

自閉症は発症頻度が1/2,500から1/500と報告されており、男性に多い(男女比: 4対1)(7, 10)。自閉症の双生児研究では、一卵性双生児の発症一致率は、二卵性双生児や同胞の発症一致率に比べて非常に高い(11)。このことが、自閉症の発症に遺伝的な影響が強く働いていることの理由になっている。一方で、決して100%でないことは、発症を左右する遺伝子以外の要因の存在を示唆しており、多因子遺伝の特徴を示している(図1)。同胞が自閉症と診断される家系は、2-4%であるが、自閉症以外の行動異常や精神発達の異常を示す例はさらに多く、自閉症の背景にはこれらの疾患と共通するものがあると考えられる。

表1 自閉症の遺伝的特徴

- | |
|---|
| 1) 発症率が出生1,000に約1人 |
| 2) 男女比は 男:女 = 4:1 |
| 3) 一卵性双生児での一致率が高い
報告では一卵性で36-96%、二卵性で0-24% |
| 4) 自閉症の同胞での認知障害の頻度が約10%
ダウン症候群の同胞では約3%で一般集団と同じ |

(文献15より)

2. 自閉症の遺伝的研究の流れ

まず、自閉症では染色体異常が検討され、染色体上のどの位置の遺伝子と関連するかが研究されてきた。また、自閉症の生化学的な特徴などから、候補遺伝子を挙げて、その遺伝子との関連を調べる研究も盛んに行われている(関連遺伝子解析)。近年、全ゲノム領域を対象にした連鎖解析の報告も多く出されてきており、研究は大きく進みつつある。しかし、これらの膨大な研究によっても確実な結果はまだ得られておらず、新たな手法や考え方の導入も必要である。その一端として、ゲノム刷り込み機構との関連を示唆する報告がなされ、新たなアプローチとして注目される。また、多因子遺伝の疾患の解析には単一ヌクレオチド多型(SNPs)の重要性が認識され、今後はこれらにより、

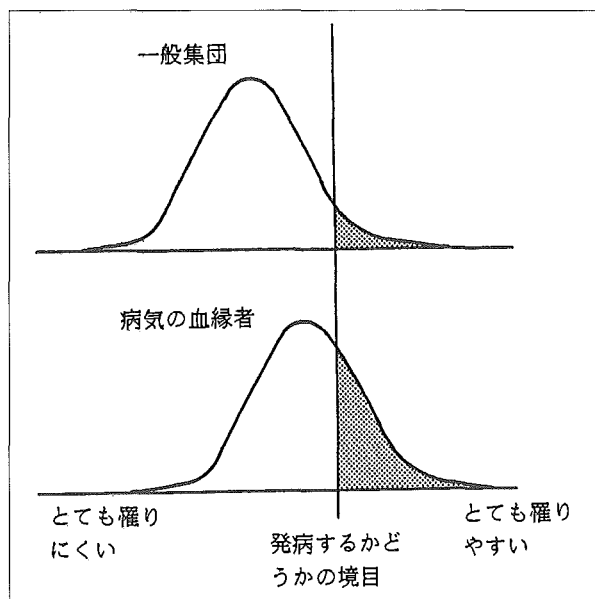


図1 多因子遺伝 (文献11より)

研究が大きく進むと考えられる(20)。以下に、これらの研究の概説を行う。

3. 染色体異常と自閉症

14番と20番の染色体を除くすべての染色体の異常が報告されている(8)。この中では特に15番染色体と性染色体の異常の報告が多い。しかし、これらは患者にのみ検出されるde novoの異常が多く、染色体異常が連鎖している家系の報告はほとんどない。近年では特に染色体7qの領域が注目されてきている。さらに、顕微鏡では検出ににくい微細な染色体異常の可能性も残っており、FISHなどの検討も必要になってくるであろう。

1) 15番染色体との関連

染色体異常は同腕二動原体染色体や15q11-13の部分的な重複が多く、この部位の微細な欠失が自閉症で多いとの報告もあり注目された。しかし、これらの異常は必ずしも症状とは一致しておらず、原因かどうかは明らかではない。

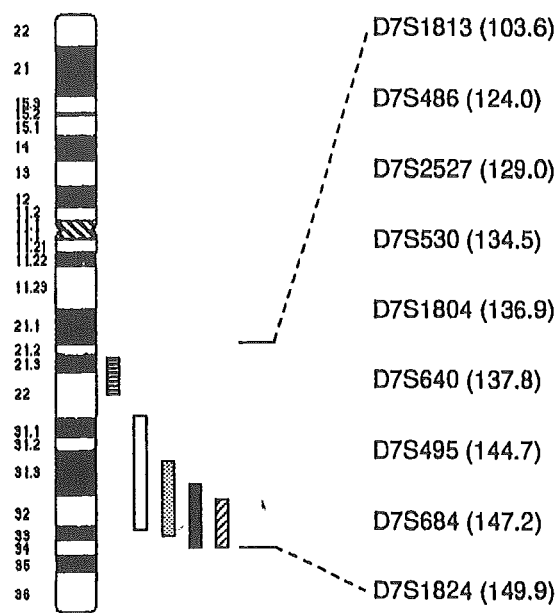
2) X染色体との関連

自閉症は男性に多く、X染色体との関連も研究されてきた。1997年、Skuseらはターナー症候群患者のX染色体の由来と認知能力に注目して研究を進め、ゲノム刷り込み機構をうける認知に関連した遺伝子(CGF-1)の存在を示した(27)。連鎖解析では自閉症との連鎖は示されないものの、CGF-1遺伝子は何らかの関係があるかも知れない。脆弱X症候群はXq27, 3

に位置するFMR-1遺伝子の異常によって発症する(22)。この疾患は精神遅滞が中心であるが、自閉的な傾向をもつために自閉症との関連も研究されてきた。我々は、日本人では本疾患の頻度は高いことを見い出したが、これらの家系に自閉症患者を見い出すことはできず、さらに大規模な研究が必要かも知れない(21)。さらに最近、自閉傾向を示すレット症候群の原因遺伝子が単離され、自閉症との関連で注目される(1)。

3) 7q染色体との関連 (図2)

7qの腕内逆位が自閉症と関連している可能性のある1家系が報告され注目されている(2)。この部位にはゲノム刷り込みや言葉に関連した遺伝子が存在する(9)。最近では自閉症患者の転座の断端である7q31の部位から新たな遺伝子も発見されており、今後の研究が期待される(27)。



マーカー (D7S1813など) の距離はcMである。

右に示すバーは、今までの様々な連鎖解析の報告から明らかになった自閉症関連領域である。(文献13より)

図2 自閉症研究における7番染色体の関連領域

4. 自閉症の候補遺伝子

(1) 15番染色体上の遺伝子

15q11-q13領域の遺伝子との関連は多くの報告がある。140人の自閉症患者を対象に脳の興奮を制御するGABA (γ-aminobutyric acid) 受容体β3サブユニット多型の解析が行われ、1つの多型が関連している可

能性が示された(5)。しかし、その後の詳しい解析では、関連を示す結果は得られていない(25)。さらに Angelman症候群の原因遺伝子(UBE3A遺伝子)など他の遺伝子の研究もなされているが、現在のところ自閉症関連の遺伝子は明らかになっていない。

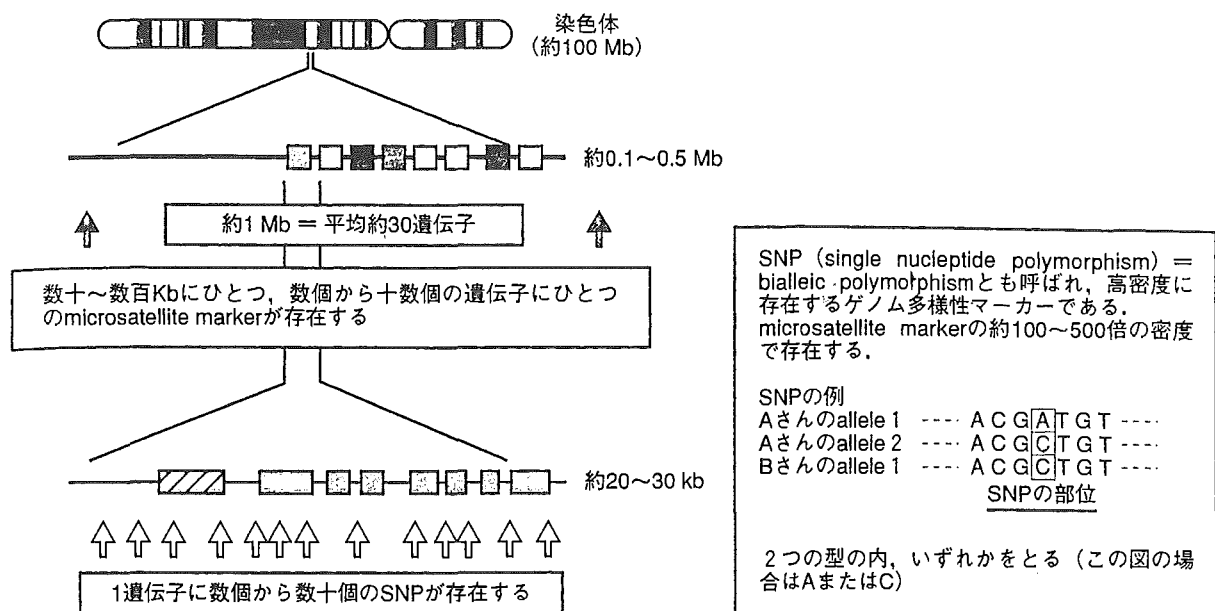
(2) セロトニン関連遺伝子

自閉症では血小板や尿中のセロトニン(5-HT)値が高いことや、脳でのセロトニン代謝の異常を示唆する報告がなされている(3、24)。また、近年抗うつ剤として開発されてきたセロトニン再吸収阻害剤で、症状の1部が改善する例も報告された(6)。これらのことから、セロトニントランスポーター(5-HTT)遺伝子をはじめ様々なセロトニン受容体との関連が研究されてきている。5-HTT遺伝子のプロモーター領域の44bpの欠失/挿入(s/1)多型はその遺伝子の機能と密接に関連しており、心配症の性格を規定する遺伝子として注目された(15)。Cookらはこの多型に注目して研究を進め、s多型(欠失多型)が自閉症と関連する可能性を報告した(4)。しかしその後の研究では、1多型が関連するとの矛盾する報告や、この

関連を否定する報告が続き、我々の研究でも関連を示唆する結果は得られていない(16、23)。その他のセロトニン関連遺伝子やセロトニン関連以外の遺伝子の研究も行われているが、今のところ自閉症に関連する報告はない。

(3) SNPsを用いた解析

SNPsとは、集団内で1%以上の頻度で出現する、塩基配列上の単一塩基の置換、挿入、あるいは欠失による多型である(19)。SNPsはゲノム上に300-500bpに1つ存在する。SNPsは人種差、個人差などがあり、有益なゲノムマーカーであるとともに、SNPs自身が遺伝子発現産物の質(アミノ酸の種類)や量(転写活性や分解速度によるmRNAの量)の変化をもたらすと考えられる(図3)。現在、SNPsを見つけるプロジェクトは世界的規模で進められており、日本でもミレニアムプロジェクトの一つになっている(20)。自閉症においても、今後これらの情報を利用して研究を進めることにより、効率的に関連する遺伝子を解明できると考えられる。現在我々も、これらの情報を参考にしながら、自閉症の研究を進めている。



SNPは、塩基配列上の単一塩基の置換、挿入、あるいは欠失による多型を意味する。SNPはゲノム上に広く高密度に分布し、人種・個人・疾患の有無により異なる有益なゲノム多様性マーカーであると同時に、それ自身が遺伝子発現産物の質・量的な変化をもたらす、診断・治療のターゲットとなり得る。ヒトゲノムの約300-500bpに一つの割合でSNPが存在する。約30億bpのヒトゲノム全体としては、約6,000万から1,000万個のSNPが存在する。(文献19より)

図3 SNP (Single nucleotide polymorphism: 単一ヌクレオチド多型)

表2 自閉症の連鎖解析研究のまとめ

Chromosome	IMGSAC, 1998 (99)			Philippe et al., 1999 (51)			Risch et al., 1999 (139)			CLSA, 1999 (75)		
	Locus	Position (cM)	Multipoint MLS ^a	Locus	Position (cM)	Multipoint MLS ^a	Locus	Position (cM)	Multipoint MLS ^a	Locus	Position (cM)	Multipoint het score ^c
1 p	—	—	—	—	—	—	Near D1S1675	ND	2.15	—	—	—
2 q	D2S142-D2S326	161.3-177.5	0.52	D2S382-D2S364	169.4-186.2	0.64	—	—	—	—	—	—
6 q	—	—	—	D6S283-D6S261	109.2-120.3	2.23	—	—	—	—	—	—
7 q	D7S530-D7S684	134.5-147.2	2.53	D7S486	124.0	0.83	D7S1804	136.9	0.93	D7S1813	103.6	2.2
13 q	—	—	—	—	—	—	D13S800	55.3	0.68	D13S800	55.3	3.0
16 p	D16S407-D16S3114	18.1-23.3	1.51	D16S3075-D16S3036	23.3-39.0	0.74	—	—	—	—	—	—
18 q	—	—	—	D18S68	96.5	0.62	D18S878	ND	1.00	—	—	—
19 p	D19S221-D19S49	36.2-50.8	0.99	D19S226	42.3	1.37	—	—	—	—	—	—

For each group, the number of multiplex families is indicated in parentheses. Positions are in centiMorgans from pter taken from the relevant Marshfield chromosome sex-averaged linkage map.

MLS, multipoint maximum LOD score as determined by ^aASPEX and ^bMAPMAKER/SIBS.

^cMaximum multipoint heterogeneity LOD (MMLS/het) score.

Regions of multipoint MLS are shown in bold for each group. ND, not determined.

5. 連鎖解析

連鎖解析はDNAマーカーを用いて家系分析を行い、原因遺伝子が染色体上のどの位置に存在するかを明らかにする方法である。この方法により単一遺伝子病の原因遺伝子が次々に明らかになっており、遺伝研究にはなくてはならない。多因子遺伝ではこのように簡単にはゆかないが、関連する遺伝子の染色体上の位置を推定することは極めて重要である。近年、全ゲノム領域を対象にした自閉症の連鎖解析研究が次々に発表されてきている(表2)(12、13)。ヨーロッパでの共同研究では、6つの染色体上(4番、7番、10番、16番、19番、22番)で、ある程度の関連が示唆され、7qが比較的強い連鎖領域であった(12)。その他の報告でも、連鎖の強さを示すLODスコアが3以上の有為な連鎖領域はないが、共通してある程度の連鎖が示唆される領域は7qが挙げられる。しかしながら、全体としては、多くの遺伝子が少しずつ関連すると考えた方が良く、様々な染色体領域を研究対象にする必要がある。さらに、報告による連鎖領域の差は民族ごとに関連する遺伝子が異なる可能性を示唆し、我々は特に日本人患者での研究が重要になる。

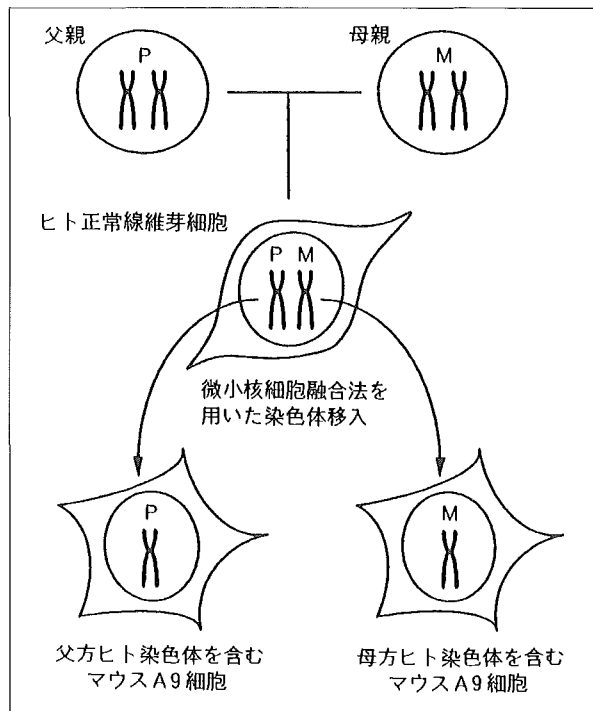
6. ゲノム刷り込み現象との関連

ゲノム刷り込みとは父親と母親由来の対立遺伝子が識別され、異なる発現を示す現象である(17)。この現象は近年、さまざまな疾患にも関連し、自閉症は前述の7q染色体領域のゲノム刷り込みの影響をうけているとの報告がなされ注目を集めてきている(2)。自閉

症関連のさらに多くの遺伝子がゲノム刷り込みの影響をうけている可能性があり、新しい研究方向として重要である。この研究の新しい方法として、ヒト単一染色体を含むA9細胞のシステムが開発されている(図4)(17)。この方法は、ゲノム刷り込みを受けている様々な遺伝子を比較的簡単に単離できる優れた方法で、我々も利用しており、今後自閉症の研究において役立つであろう。

7. 今後の方向に関して

現段階では、自閉症に関連する遺伝子は明らかになっていない。しかし、近年の遺伝研究の目覚ましい進歩から考えると、自閉症に関連する遺伝子が解明されるのも間近であると考えられる。ここで重要になってくることは、その遺伝的背景の民族差である。SNPsなどの遺伝子の多型は民族の差が大きいたことが明らかになってきており、民族ごとの解析が必須である。我々も5-HTT遺伝子多型の分布が欧米とは大きくことなっていることを見出した(18)。日本人での自閉症研究の重要性が改めて認識される。日本は自閉症の遺伝研究では残念ながら欧米に遅れをとっており、いまだ連鎖解析すらできていない。この研究の遅れは単に遺伝子解析技術力の差によるものではなく、研究検体の不足も大きい。研究推進のためには、単に遺伝子解析のシステムを充実させるだけでは不十分で、患者さんやその家族、臨床に直接かかわる医療従事者の方々にその重要性を十分に認識してもらい、検体の収集に協力していただく必要がある。また、このような



ヒト正常線維芽細胞から1対の相同染色体を分離することで、ヒト遺伝子のアレル特異的な遺伝子発現やメチル化などの後生的な修飾を容易に検索することができ、ゲノム刷り込み現象の研究に役立つ。(文献17より)

図4 親由来の明らかなヒト単一染色体を含むマウスA9細胞の作成

遺伝子研究には、倫理的な対応を十分にしておく必要がある。三省合同で出されている指針を十分に尊重し、インフォームドコンセントを十分にとって患者さんに協力をいただかなければならない(28)。連鎖解析のためには、一家系に2名以上の患者のいる家系の検体を50家系以上集めることが必要になる。このような家系は少ないために、全国レベルでの共同研究を早急に開始しなければならない。研究推進のためには、すべての関係者の協力体制をつくるのが、最も重要な課題である。

文 献

- 1) Amir, R.E, Van den Veyver, I.B, Wan, M, Tran, C.Q, Francke, U, Zoghbi, H.Y. : Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet 23 : 185-188, 1999.
- 2) Ashley-Koch, A, Wolpert, C.M, Menold, M, et al. : Genetic studies of autistic disorder and chromosome 7. Genomics 61 : 227-236, 1999.
- 3) Chugani, D.C, Muzik, O, Behen, M et al. : Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. Ann Neurol 45 : 287-295, 1999.
- 4) Cook, E.H.Jr, Courchesne, R, Lord, C, et al. : Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. Mol Psychiatry 2 : 247-50, 1997.
- 5) Cook, E.H.Jr, Courchesne, R.Y, Cox, N. J. : Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder with 15q11-13 markers. Am J Hum Genet 62 : 1077-1083, 1998.
- 6) Fatenmi, S.H, Realmuto, G.M, Khan, L, Thuras, P. : Fluoxetine in treatment of adolescent patients with autism : a longitudinal open trial. J Autism Dev Disord 28 : 303-307, 1998.
- 7) Fombonne, E. : The epidemiology of autism : a review. Psychol Med 29 : 769-786, 1999.
- 8) Gillberg, C. : Chromosomal disorders and autism. J Autism Dev Disord 28 : 415-425, 1998.
- 9) Hayashida, S, Yamasaki, K, Asada, Y. : Construction of a physical and transcript map flanking the imprinted MEST/PEG1 region at 7q32. Genomics 66 : 221-225, 2000.
- 10) Honda, H, Shimizu, Y, Misumi, K, Niimi, M, Ohashi, Y. : Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in children in Japan. Br J Psychiatry 169 : 228-235, 1996.
- 11) 橋本大彦 : 自閉症と遺伝 . 発達障害医学の進歩 . 診断と治療社, 東京, 1998.
- 12) International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. Hum Mol Genet 7 : 571-578, 1998.
- 13) Lamb, J.A, Moore, J, Bailey, A, Monaco, A.P. : Autism : recent molecular genetic advances. Hum Mol Genet 9 : 861-868, 2000.
- 14) Lander, E, S, Schork, N, J. : Genetic dissection of complex traits. Science 265 : 2037

- 2048, 1994.
- 15) Lesch k-P, Bengel, D, Heils, A, et al. : Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274 : 1527-1531, 1996.
- 16) Maestrini, E, Lai, C, Marlow, A, et al. : Serotonin transporter (5-HTT) and gammaaminobutyric acid receptor subunit beta3 (GABRB3) gene polymorphisms are not associated with autism in the IMGSA families. The International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. *Am J Med Genet* 88 : 492-496, 1999.
- 17) 三ツ矢幸造、目黒牧子、押村光雄：ヒト染色体移入マウス細胞を用いたゲノム刷込みの解析。タンパク質 核酸 酸素。43 : 573-582, 1998.
- 18) Murakami, F, Shimomura, T. : Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese. *J Hum Genet* 44 : 15-17, 1999.
- 19) 森谷真紀、板倉光夫：関連（アソシエーション）による多因子性疾患の研究。実験医学 18 : 1667-1672, 2000.
- 20) 中村祐輔：ヒトゲノム多様性解析プロジェクト。ミレニアム・ゲノム・プロジェクト発足会合。平成12年5月18日 (<http://www.kantei.go.jp/jp/mille/genomu/index.html>)
- 21) Nanba, E, Kohno, Y, Matsuda, A, et al. : Non-radioactive DNA diagnosis for the fragile X syndrome in mentally retarded Japanese males. *Brain Dev* 17 : 317-321, 1995.
- 22) 難波栄二：精神遅滞と脆弱X症候群。脳と神経 50 : 317-323, 1998.
- 23) Persico, A.M, Militeri, R, Bravaccio, C, et al. : Lack of association between serotonin transporter gene promoter variants and autistic disorder in two ethnically distinct samples. *Am J Med Genet* 96 : 123-127, 2000.
- 24) Rapin, I, katzman, R. : Neurobiology of autism. *Ann Neurol* 43 : 7-14, 1998.25. Salmon, B, Hallmayer, J, Rogers, T, et al : Absence of linkage and linkage disequilibrium to chromosome 15q11-q13 markers in 139 multiplex families with autism. *Am J Med Genet* 88 : 551-556, 1999.
- 26) Skuse, D, James, R.S, Bishop, D.V, et al. : Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387 : 705-708, 1997.
- 27) Vincent, J.B, Herbrick, J.A, Gurling, H. M, Bolton, P.F, Roberts, W, Scherer, S. W. : Identification of a novel gene on chromosome 7q31 that is interrupted by a translocation breakpoint in an autistic individual. *Am J Hum Genet* 67 : 510-514, 2000.
- 28) 「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」 平成13年3月29日 文部科学省、厚生労働省、経済産業省
(http://www.next.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/)