

The Genetics of Autism and Related Conditions David Pauls (Harvard Medical School)

金生先生：

それではそろそろ予定の時間を 10 分ぐらい過ぎましたので、今日の最後の演題に移りたいと思います。はじめに今日の演者のポールズ先生をご紹介したいと思います。皆さんのお手元の略歴一覧の最後に出ていますが、ポールズ先生は現在ハーバード大学医学部精神医学教室の遺伝学の教授です。精神疾患全般をやっているのですが、特に小児精神に関する遺伝学的な研究をずっとなさってきた研究者です。ポールズ博士は以前エール大学のチャイルドスタディセンターという、自閉症とか、トゥレット症候群とかの研究で世界をリードしている、そういうセンターの遺伝研究者として、臨床的なデータからどうやってその遺伝子を明らかにするかという研究の中心で活躍しておられました。そして、2001年にハーバードに移られて、さらにちょっとお伺いしたところでは臨床的な評価をする人から実際の分子生物学をやる人まで、研究助手を含めれば数十人にのぼるチームを早速立ち上げて活動しているということでした。

たまたま、私金生がエール大学にトゥレット症候群の研究のために留学した折りに親しくさせて頂いて、そういう機会もあって今回こちらにおいて頂くことができました。最近自閉症、ADHD等の研究にもかなり力を入れていて、特に自閉症、そしてトゥレット症候群の国際的な研究チームの一員として活躍しておられます。今日は「The Genetics of Autism and Related Conditions」ということで、自閉症の遺伝学についてお話を頂きます。それではポールズ先生、よろしくお願ひします。

ポールズ先生：

まず、今回、日本にお招き頂きましたことに対して、加藤教授、ならびに金生先生に感謝申し上げます。初めての来日を楽しんでおり、皆さんの歓迎に非常に感銘を受けております。将来また日本を訪問する機会があることを願っております。また、素晴らしい導入のお話をされ、私の話をしやすくして頂いた佐々木先生にも感謝申し上げます。佐々木先生のお話がありましたので、私は基本的なことにもっと時間をかけたいと思います。

まず、自閉症が単純な遺伝病、つまり単一の遺伝子が原因であるメンデル型遺伝病ではないという事実を改めて確認しておきたいと思います。なぜ、自閉症の遺伝子を同定するのがこれ程までに難しいかということですが、それは複雑疾患だから、つまり、単一の遺伝子が原因であるメンデル型遺伝病ではないため、多くの遺伝子の中から探さなければならないから、ということになります。

PSYCHIATRIC & NEURODEVELOPMENTAL GENETICS UNIT
Center for Human Genetic Research
Harvard Medical School

自閉症の遺伝学

デビッドポールズ博士

ハーバード大学医学部
精神科(遺伝学)教授
ハーバード大学公衆衛生学
疫学教授

Director, Psychiatric and Neurodevelopmental Genetics Unit
Co-Director, Center for the Study and Treatment of Autism and Related Syndromes
Center for Human Genetic Research
Massachusetts General Hospital
Boston, MA

遺伝子はどのように病気として現れるか

メンデル型遺伝病：

- 一つの遺伝子が原因。
- 遺伝子のタイプと病気のタイプが一對一で対応している。

先ほどのお話にもありましたように、単一遺伝病にも異なる複数のパターンがあります。優性遺伝パターンでは各世代ごとに罹患者が観察されますが、これは自閉症の場合にはあてはまりません。一方、劣性遺伝パターンでは1世代でしか罹患者が観察されません。親の世代や下の子供の世代においては罹患者が観察されることはまれなため、この点では実際の自閉症の家族にあてはまっているように見えます。したがって、自閉症はどちらかと言えばこのパターンに近いように見えますが、実際は通常の劣性遺伝パターンにはあてはまらないのです。

自閉症のような複雑疾患を簡単に定義すると、単純なメンデル型遺伝のパターンに合わないものということになります。先ほどのお話にもありましたが、今まで多くの家族で観察されてきたパターンは、このようなメンデル型遺伝のパターンにはあてはまりません。したがって、自閉症が複雑疾患であるということがわかります。それでは、なぜ自閉症がこのような複雑疾患であるのかということですが、既に先ほどいろいろなお話がありましたように、恐らく多くの遺伝子が関与し、さらにこれらと相互に影響を及ぼし合う環境因子も関与しているからだと考えられます。

このような相互作用には多くの異なるメカニズムがありますが、そのうちのいくつかについてこれからご紹介します。さらに、多くの遺伝子の中から少数の遺伝子を同定することがいかに難しいかということ、また、いっそう難しいと思われませんが、遺伝子との相互作用に影響を及ぼすような特定の環境因子を同定することについてもお話ししたいと思います。

まず、遺伝子と環境が影響を及ぼし合う最も単純なモデルは、このように遺伝子と環境が一緒に働いて、その結果、いわゆる表現型、ここでは自閉症と考えて頂ければ結構ですが、が生じる場合です。したがって、非常に単純なモデルではこのように、遺伝因子があって、また環境因子もあり、そして両方が原因として働くけれども、必ずしも相互作用をしているわけではないということになります。

メンデル型遺伝病

- 優性遺伝パターン: 各世代に発症者がいる。
- 劣性遺伝パターン: 一つの世代にしか発症者がいない。
- 伴性劣性遺伝パターン:
男性に発症し易い。叔父や祖父も発症していることが多い。
女性ではほとんど発症しない。

遺伝子はどのように病気として現れるか

複雑疾患:

単純なメンデル型遺伝のパターンに合わないもの。

遺伝子はどのように病気として現れるか

I. 複雑疾患の遺伝学

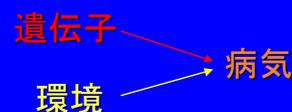
A. 複雑・多因子遺伝

1. 環境因子のメカニズム

- a. 遺伝と環境がそれぞれ影響を及ぼす場合
- b. 一定の遺伝子と環境の組合せが影響を及ぼす場合
- c. 様々な遺伝子と環境の組合せが影響を及ぼす場合

遺伝子と環境はどのように関係しているか

- a. 遺伝と環境がそれぞれ影響を及ぼす 場合



次は、最も妥当なモデルとして考えられるものですが、特定の遺伝子が、特定の環境下で働いて特定の表現型が生じるというものです。別の環境で別の遺伝子が働くと別の表現型になります。

遺伝子と環境はどのように関係しているか

b. 一定の遺伝子と環境の組合わせが影響を及ぼす場合

環境₁(遺伝子₁) → 病気

環境₂(遺伝子₂) → 病気

環境₃(遺伝子₃) → 病気

遺伝子と環境はどのように関係しているか

b. 一定の遺伝子と環境の組合わせが影響を及ぼす場合

環境₁(遺伝子₁) → 病気₁

環境₂(遺伝子₂) → 病気₂

環境₃(遺伝子₃) → 病気₃

遺伝子と環境はどのように関係しているか

b. 一定の遺伝子と環境の組合わせが影響を及ぼす場合

環境₁(遺伝子₁) → 病気

環境₂(遺伝子₂) → 病気

環境₃(遺伝子₃) → 病気

したがって、環境因子を同定することが最も重要になるわけです。先ほどのお話にも出ましたけれども、多くの遺伝子が関与していると考えられるわけですが、このように単純に複数の遺伝子が関与している場合には、oligogenic (数個の遺伝子による遺伝) という言葉が使われます。これがおそらく自閉症に当てはまるであろうと考えられます。もっとも、この場合、いろいろな可能性が考えられます。これは非常に単純なモデルの場合ですが、3つの異なる遺伝子が関与していて、遺伝子が2つの染色体の別の位置にあって異なる組み合わせを取る場合ですけれども、相互作用して特定の表現型をもたらすこととなります。

遺伝子はどのように病気として現れるか

1. 複雑疾患の遺伝学

A. 複雑・多因子遺伝

2. 複雑疾患の遺伝メカニズム

a. 数個の遺伝子による遺伝

b. 遺伝的異種性

遺伝子はどのように病気として現れるか

数個の遺伝子による遺伝

A₁A₁

B₁B₁ } 病気(複数のことも)

C₁C₁

遺伝子はどのように病気として現れるか

数個の遺伝子による遺伝

A₁A₁ → 病因 1

B₁B₁ → 病因 2

C₁C₁ → 病因 3

} 病気

遺伝子はどのように病気として現れるか

数個の遺伝子による遺伝

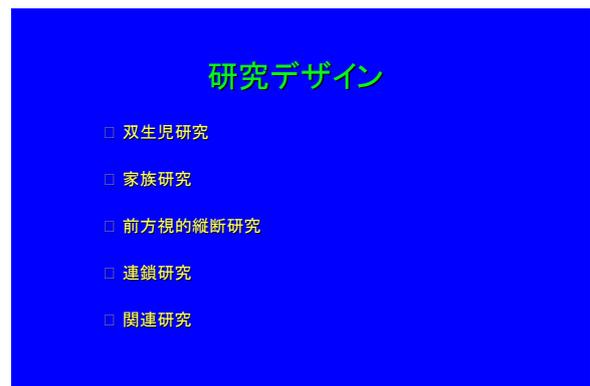
A₁A₁

B₁B₁ } 病気(複数のことも)

C₁C₁

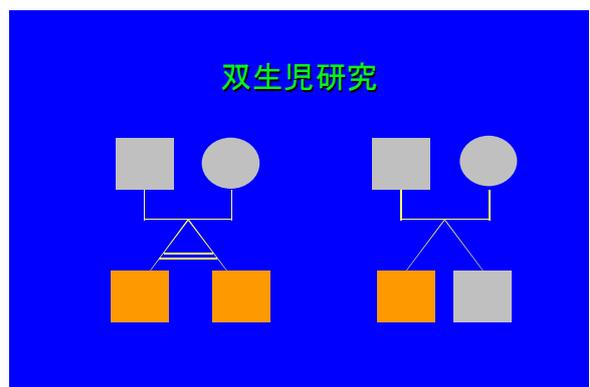
ところで、自閉症には3つの特徴、すなわち社会性の障害、言語的コミュニケーションの障害、そして常動的で反復的な行動、があるということでしたね。自閉症という問題を解明していこうとする中で、社会性の障害、言語的コミュニケーションの障害、そして常動的で反復的な行動、それぞれの要素について原因となる遺伝子のセットがあるという仮説が考えられました。このようにそれぞれの要素を独立に焦点をあてていくのは良い戦略かもしれませんが、なぜなら、既にお話しましたように、多くの場合、親族は必ずしも自閉症ではないわけですが、これらの要素の1つを持っている場合があるからです。遺伝研究では、このように要素が遺伝しているかどうかを調べる場合もあるわけです。そしてそれらの要素の全てが理解できれば、そこから立ち帰って、自閉症という表現型の全体像や、それがどのように遺伝するかについてよりよく理解できるようになるわけです。

また、既にお話しましたように、自閉症の研究では異なった戦略がいくつか取られています。そのうちのいくつかをおさらいしたいと思います。繰返した方がわかりやすいし、私も思い出しやすいからです。まず双生児研究、それから家族研究、連鎖研究、そして関連研究の話をして頂きます。真ん中のものは、前方視的縦断研究といって、大変必要性の高いものではありませんが、残念ながらほとんど行われておりません。この研究は自閉症者より若い兄弟のいる家族をリストアップして、その子供たちを前方視的にフォローし、非常に初期の段階の兆候や症状がないか、病気に関与する家庭環境がないか、また、理想的には出生前の状況も含めて調べるものです。妊娠時の情報、つまり母親がどういった食事をしてきたか、どういったものに暴露されていたかといったことも含めて調べることによって、これらが後でどのように子供の状態に影響するかを研究するのですが、残念ながら今まで世界で2つしか研究が行われていません。この分野の研究は、将来的に非常に実りのあるものになりうると思います。しかし、残念ながら、幼い子供の一生を通してフォローするわけですから、この研究をするには研究者自身も一生を費やす必要があることとなります。子供を頻繁に観察する必要がありますから、家族の側も、研究者の側も、強力に関わらなければなりません。また、何よりも残念なことに、大きな費用がかかってしまいます。少なくともアメリカでは、政府がそのための資金をなかなか提供してくれないという現状があります。



また、理想的には出生前の状況も含めて調べるものです。妊娠時の情報、つまり母親がどういった食事をしてきたか、どういったものに暴露されていたかといったことも含めて調べることによって、これらが後でどのように子供の状態に影響するかを研究するのですが、残念ながら今まで世界で2つしか研究が行われていません。この分野の研究は、将来的に非常に実りのあるものになりうると思います。しかし、残念ながら、幼い子供の一生を通してフォローするわけですから、この研究をするには研究者自身も一生を費やす必要があることとなります。子供を頻繁に観察する必要がありますから、家族の側も、研究者の側も、強力に関わらなければなりません。また、何よりも残念なことに、大きな費用がかかってしまいます。少なくともアメリカでは、政府がそのための資金をなかなか提供してくれないという現状があります。

それでは、先ほど素晴らしいレビューがありましたが、そのおさらいとして双生児研究を考えていきましょう。この場合、2種類の双生児を研究するわけですが、こちらの2重線があるのは一卵性双生児でありまして、もし何か完全に遺伝的なものであれば、双生児は2人とも同一ですから、同じ状態であるはずですが、すなわち自閉症が完全に遺伝的なものであるならば、患児が一卵性双生児である場合にはもう一方も自閉症であることとなります。一方、一卵性ではない双生児の場合は、通常の兄弟が非常に近い場合ということですから、家族で見られるような類似性が観察されると予想されます。



こちらが今までに行われた双生児研究の一覧です。まず最初は、1977年にホルステインとマイクロラダーの研究で、イギリスで行われました。次はステフェンバーグの1989年の研究で、これはスカンジナビア諸国で行われました。ペレイの研究は最初の研究の初めての追試で、さらに多くの双生児を研究しております。さらにイギリスでも追試が行われております。

これらの双生児研究の結果ですけれども、先ほど先生から紹介されたものとは多少違いはありますが、それでも本質的には同じと思いますが、一致率すなわち、類似している割合は、一卵性双生児の場合は約65%、もしくは60~90%の間くらい、また二卵性双生児の場合は0~10%の間ということになります。スライドには平均して6%と書いてしまいました。まず第一に、ここから読み取れるのは、この違いは大きいのですが、自閉症では明らかに遺伝的要素が重要だということです。第2は、同様に重要なことですが、数字が100%ではないことです。ということは遺伝以外の要因もあることになり、その中で予防に役立つもの、悪化させたり、発病に関与したりするものを、遺伝的な要素とは切り離して検討しなければなりません。こちらの数字になりますが、これまでの双生児研究によって、遺伝率、つまり自閉症がどれくらいの割合で遺伝的な要因によって引き起こされているかということが推定できます。精度良く見積もって90%程度が遺伝的な要因によるものであろうといえるのではないかと思います。ということは10%がその他の初期の何らかの環境要因に暴露されたせいだということかもしれません。双生児研究によって自閉症は遺伝的な要因が高いことがわかりました。

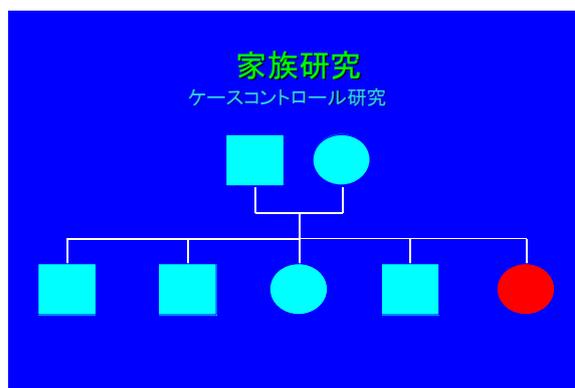
次に見ていきたいのは家族での発症率です。家族に遺伝的な要因の関与がありうるということであれば、子孫に大体どれくらいのリスクがあるのかということを知るため、家族研究が必要となります。それによって、ある程度遺伝のメカニズムまで知ることが出来ます。家族研究というのはわかりやすいものですね。まずは実際に罹患された方から始め、さらに両親をリストアップし、そして兄弟全員にも参加して頂きます。その際に必要なのは注意深く家族全員について観察することです。自閉症に関連した症状の情報、心理学

双生児研究

- ホルステイン (1977) 小児自閉症: 双生児21組の遺伝研究
Journal of Child Psychology and Psychiatry
- ステフェンバーグ (1989) デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェイでの自閉症双生児研究
Journal of Child Psychology and Psychiatry
- ペレイ (1995) 遺伝性の強い疾患としての自閉症: 英国での双生児研究の知見から
Psychological Medicine
- ル・コター (1996) 自閉症の幅広い現れ方: 双生児で見られた臨床
Journal of Child Psychology and Psychiatry

双生児研究: 一致率

	<u>一卵性</u>	<u>二卵性</u>
自閉症双生児のペア:	65%	0 (6%)
遺伝率:	> .90	



家族研究

- 家族全員について病気がどうかを注意深く観察する必要がある。
- 出産前や周産期の様々な情報が必要。
(妊娠や出産、生後数週間の情報など)
- 生活上の出来事の内容や時期も含めて、家族・家庭環境についての様々な情報が必要。

家族研究

- 家族研究におけるケースコントロール研究の最大の欠点、情報が後方視的になってしまうことである。従って...
- 回想による歪みが生じやすい。(すなわち、得られた情報は病気を持った人がいるという事実に影響されてしまう。人は、なぜその人が病気になるのかと理由付けがちである。研究者は家族の述べることを鵜呑みにするのではなく、客観的な方法論を用いる必要がある。)

的測定、言語面の測定、社会性の障害の程度、反復的な行動があるか、そういった包括的な情報の評価が、本人だけではなく家族全員について必要になります。環境についてよりよい情報を得るためには、出産前や出産期、つまり各自閉症児の妊娠中や出産時の情報を包括的に評価する必要があります。もし自閉症の発症に環境要因の関与が重要であるならば、環境要因は妊娠中、あるいは始めの数ヶ月に影響を及ぼしているはずで、というのは、自閉症の発症は大体 30 ヶ月から 36 ヶ月の範囲であるわけですから。さらに包括的な家族の家庭環境の評価に加えて、環境要因があるかどうか、それが感受性遺伝子と相互作用していることもあるわけですが、自閉症のリスクを高めているのか、それとも予防的に働いているのか、を知る必要があります。

これまでに相当たくさん家族研究がなされてきました。これはすべてを網羅しているわけではありません。系統的に行われた、代表的なものを取り上げてみました。1991 年、ツァイがスタートして、1998 年のポルトンまで書いてありますが、全部合わせると大体 500 家族くらいが対象となったと思います。結果として何が得られたかといいますと、一人目に産んだ子供が自閉症の場合に、二人目も自閉症になる可能性は 6~8% ということです。佐々木先生は 5% と書いていらっしゃいましたが、おそらくこういった数字は年齢や、アメリカ、イギリスで行っているという背景、自閉症の子供を持った方は大体一人目でやめてしまうということについて補正されていると思います。6~8% というリスクはそれ程高くないわけですね。一般的にアメリカにおいて出産時に問題が起こるリスクは 3~5% ですから、これに比べれば特に大きな数字ではありません。しかし、これは自閉症の兄弟発症率を表しているのです。一般的な人口に対して比べるには、有病率を用います。これは古い推定値になりますので、最近では 0.5% に近くなっているかもしれませんが、この有病率で見ますと、実際に二人目の子供も自閉症を発症するのは、偶然の場合と比べて 120~160 倍高くなると考えられます。これを 10 分の 1 に減らして、0.5% ということで調整すると、それでも 12~16 倍偶然よりも高いということになります。そういった意味では、兄弟発症率はそれ程高くないけれども、大変家族性が強いということになります。この数字を前提とすれば、自閉症の遺伝子は、精神神経疾患の中でも遺伝性・家族性が強いので見つけやすいだろうといわれていたのですけれども、今までのお話にありましたように、実際にはそうではなかったのです。

とはいっても、これまでに多くの連鎖研究がなされてきました。これはなぜ連鎖研究が可能で、我々がそれを行っているかを示した図ですが、これまでのお話にありましたように、2 万 5000~3 万 5000 の遺伝子がヒトのゲノムの中であって、ヒトの機能や成り立ちに関与しています。染色体は 46 本、つまり 23 対あります。父親からワンセット、母親からワンセット伝わります。それぞれの染色体のペアがそれぞれの遺伝子を 2 つずつ持っています。従って、そんなに科学的に分析しなくても、染色体よりも遺伝子の方がはるかに多いということがわかります。また、染色体上にマーカーがあることがわかっていますので、DNA をマーカーとして使うことができます。その情報を使って、連鎖研究が可能になるわけです。例えば、こちらがマーカー、つまり

家族研究

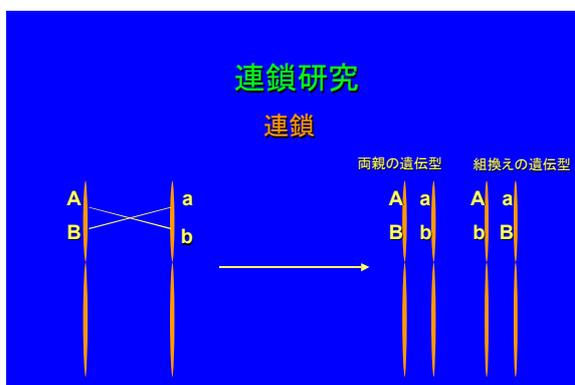
- ツァイ (1981) 小児自閉症の家族内伝達に性差が存在する可能性。
Journal of Autism & Developmental Disorders
- リトボ (1985) 自閉症多発の 46 家系における常染色体劣性遺伝の証拠。
American Journal of Psychiatry
- ジョルデ (1991) 自閉症の複雑分離解析。
American Journal of Human Genetics
- ポルトン (1994) 自閉症のケースコントロール家族研究。
Journal of Child Psychology and Psychiatry
- ビックルズ (1995) 選択と測定の違いを表現型とした場合の
家系内再発率解析: 自閉症の双生児・家族研究。
American Journal of Human Genetics
- フォンボネ (1997) 自閉症の家族研究: 両親と兄弟の認知パターン・レベル
Journal of Child Psychology and Psychiatry
- ポルトン (1998) 自閉症、感情障害、その他の精神疾患における家族集積パターン
Psychological Medicine

家族研究

□ 有病率 vs 兄弟発症率

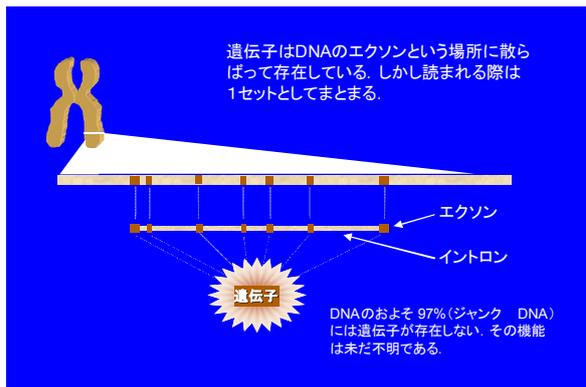
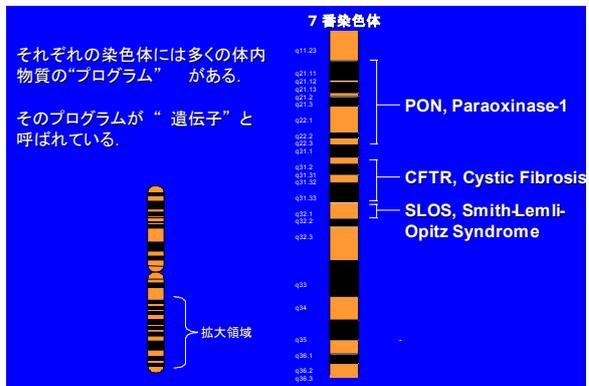
有病率:	1/2,000 (0.05%)
兄弟発症率:	6% - 8%
リスク比 :	$\lambda = 120 - 160$

従って自閉症の兄弟発症率は、一般人口よりも 120-160 倍高いということになる。

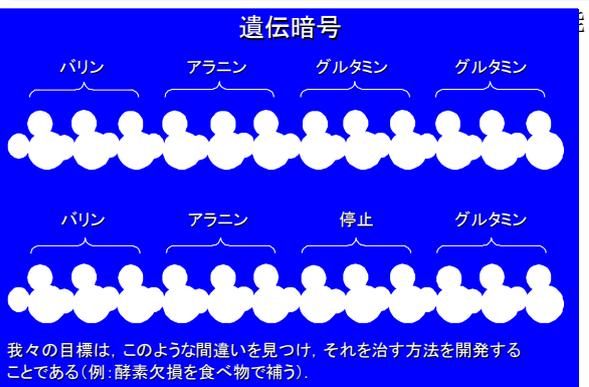
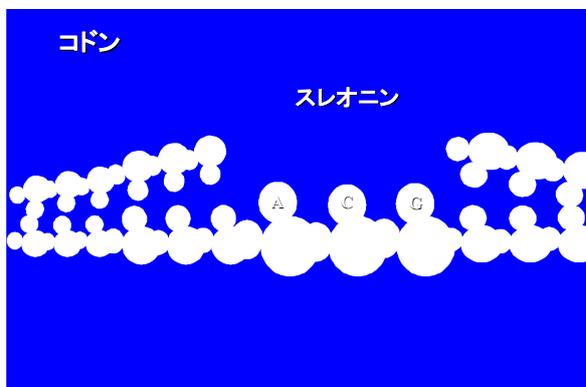
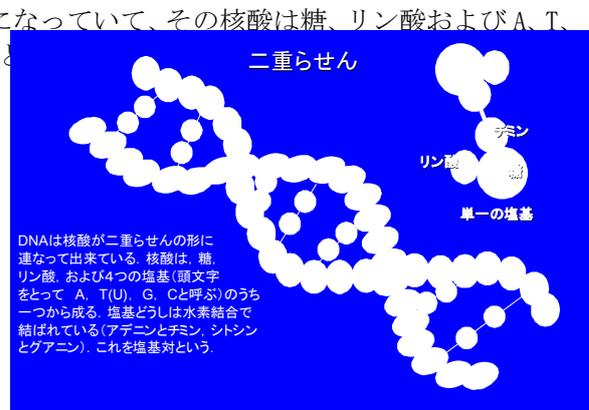


遺伝子ないしはDNAの一部だとします。そして、これが遺伝子、例えば自閉症のリスクを高める遺伝子だとしましょう。これらは染色体上で位置的に近いので、一緒に伝達される可能性が高い。場合によっては組替えということもあるわけですが、いずれにしても一緒に伝達される可能性は高いのです。

ちょっと1枚抜けてしまったみたいなのでこちらに戻しましょう。染色体上にどのように遺伝子が存在しているかの例で、7番染色体です。既に研究されている領域で、こちらの拡大領域は、実際はもっと狭いですが、自閉症の遺伝子に関しては重要な領域です。遺伝子はDNA上に分散していますが、読み取られる際はひとまとまりになります。DNA上に散らばっているけれども、一つの文のように読まれるということです。また、DNAの97%にはコードしている遺伝子が存在せず、コードしているDNAは3%しかありません。そのために自閉症の遺伝子がなかなか見つからないのではないかとされています。こういった病気を解明するには、まずプログラムの誤りがあればそれを発見し、染色体をバラバラに分解してそれぞれを調べることが必要になってきます。



ご存知のように、DNAは核酸が二重らせんの形になっていて、その核酸は糖、リン酸およびA、T、C、Gのうちの1つの塩基からなっています。塩基の3つの組み合わせが言わば単語のようなものにあたり、そうすると遺伝子はこの組み合わせが連なったものですから、文章のようなものにあたり、それでその機能を知ることができるわけです。したがって、いわばこの単語がどのように変化しているか、それは遺伝子の機能に関わっているかもしれませんが、それがわかればどのような障害もたらされるのかがわかるわけです。この言葉は、組み合わせとしては64通りありうるわけです。このうち3つは停止を意味しますが、

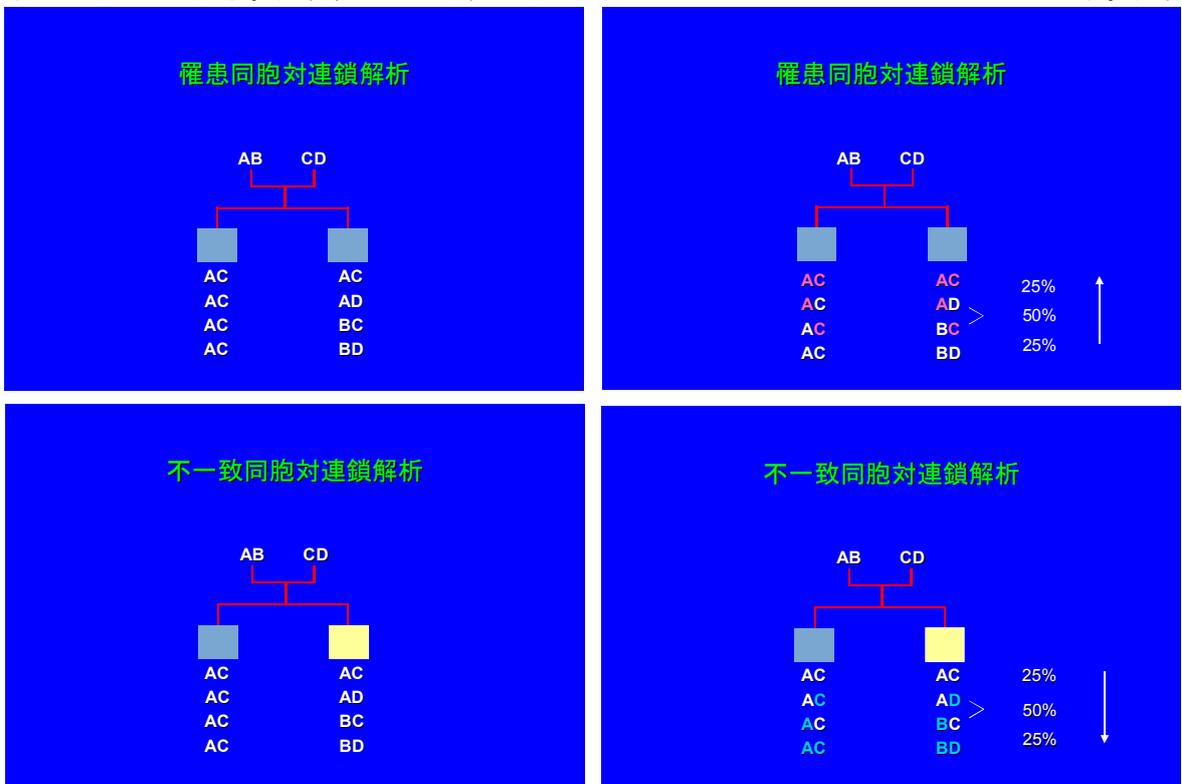


この連鎖研究においては、3つの大きな仮定がなされています。1つは非常に大きな影響を与える遺伝子が存在するという事です。必ずしも1つだけとは限りませんが、仮定としてはかなり大きな影響を与える遺伝子が存在するという事です。そして、非遺伝的要因はあまり重要ではないという仮定です。さらに、遺伝的異種性、つまり発症に関わる遺伝的要因・非遺伝的要因の個人差が少ないという事です。自閉症に関するこれまでの知見は、一貫してこういった仮定に基づくものです。家族の中でのパターンが一貫して示しているのは、複数の遺伝子が関与しているという事です。しかし同時にある特定の遺伝子が他の遺伝子よりもより大きな影響を与えているという事です。先ほど申し上げましたけれども、双生児研究からは、非遺伝的要因はあまり重要ではない、遺伝が全てではないけれども、環境要因は遺伝的要因よりも重要ではない、ということが示唆されます。そして、よくわかっていないのは、この最後の遺伝的異種性という事です。アメリカやヨーロッパで遺伝子がうまく見つからないのは、この遺伝的異種性のせいかもしれません。先ほどのお話にもありましたけれども、日本人は文化的にも遺伝的にも均質なので、こういった研究には向いているかもしれません。日本の方が自閉症の原因遺伝子は見つかりやすいかもしれないのです。日本で、日本人の中で見つかった遺伝子が必ずしも日本人以外の人の自閉症にも関与しているとは限りませんが、それでも、日本で遺伝子が見つければ、他の人種にとっても重要ですから、研究の手がかりになります。

遺伝的連鎖研究 仮定

- 大きな影響を与える遺伝子が存在する。
- 遺伝子以外の要因は、病気の発症にあまり重要ではない。
- 遺伝子や病気のタイプの個人差が少ない。

ご存知のように、何らかの特徴は伝わることはあっても、自閉症は通常親から子供に伝わるものではありません。従って、主要な研究戦略として、兄弟が2人とも自閉症であるような家族を研究することがあります。両親、そして連鎖がどのようになっているかがここに示してあります。両親



の遺伝子の構成がマーカーから分かれば、子供の遺伝子の構成が予測できます。単純にするために1つだけにしてはいますが、こういった予測がされるかということを示しています。この場合、25%

の確率で2人の子供が同じマーカーを共有し、50%の確率で半分のみ、つまりAとAもしくはCとC、を共有し、そして何も共有しない場合が残りの25%です。子供が2人とも自閉症であったと仮定すると、マーカーを共有していればいるほど、このマーカーに近い遺伝子が自閉症に関与しているといえるということです。連鎖解析のこの方法のよいところは、ゲノムの1ヵ所だけではなく、複数の部位について共有の割合が増えているところを見ることができる点で、それを手がかりとしてゲノム上の多くの部位の中から自閉症の遺伝子を見つけられるようになります。こういった戦略が連鎖解析でこれまでに用いられてきたわけです。

そして、多数のゲノムスキャン研究が主にアメリカやイギリスで行われてきたわけですが、どういことがわかってきたかをご説明したいと思います。すでにお話がありました、一貫して連鎖が指摘されているのは2、7、15番の染色体、さらに挙げると16番の染色体です。必ずしも確認されているわけではありませんが、いくつかの研究で示唆されています。順に見ていきますと、最初の研究で7番染色体の長腕に最も強力な連鎖の証拠が見られました。次のポストトンの研究では4、7、11、13番の染色体に連鎖の証拠が示唆されました。7番は先ほどの研究と同じ染色体です。次のフランスで行われたフィリップの研究では、4q、5p、6q、10q、18qそしてXpの6つの全く新しい領域が示唆されました。リシュのスタンフォード大学の研究では、連鎖の証拠が全く示されませんでした。おそらく15あるいはそれ以上の遺伝子が関連しているだろうということが示唆されました。最近ではニューヨークのマウントサイナイ医学校の研究で2番染色体についての証拠が示唆されました。またイギリスでも2、7、16番染色体に証拠が示されました。まだ続きますが、まとめますと22番を除く全ての染色体で少なくとも1つの領域について自閉症への連鎖が示唆されています。したがってこれらすべてについて検討していかなければなりません。

より広義の自閉症のお話が先ほど少しありましたが、いないことの原因のひとつとして、この表現型を型がないことが考えられます。3つの要素としてお話をしました。社会的な障害、そして常動的な行動でしたが、それに加えて、親族が自閉症の罹患者と自閉症のマーカーとして利用できるかもしれないということ。親族の興味もまた限局されており、珍しい趣味に多くの時間を費やすということが観察されています。少なくとも私の診ていた高機能自閉症やアスペルガー障害の患者では、自分の好きな特定のことに非常に知識を持っている場合がよくありました。少し前に会った子供の話ですが、その子はニューヨークの電車の時刻表を全て記憶しており、いつでも好きな時に引き出すことができました。また別の子供は地殻プレートについてあらゆることを覚えていて、どのよ

ゲノムスキャンの参考文献

- IMGSAC (1998) 自閉症全ゲノムスクリーニングにて 7q染色体に連鎖の証拠.
Human Molecular Genetics
➢ 初のゲノムスキャンの報告. 最も強い連鎖は 7qであった.
- CLSA (1999) 自閉症常染色体スクリーニング.
American Journal of Medical Genetics
➢ 4, 7, 11, 13番染色体に示唆的な所見.
- フィリップ (1999) 自閉症感受性遺伝子のゲノムワイドスキャン.
Human Molecular Genetics
➢ 4q, 5p, 6q, 10q, 18q, Xpに6つの新たな候補領域.
- リシュ (1999) 自閉症ゲノムスクリーニング: 多因子説の証拠.
American Journal of Human Genetics
➢ 多因子 (おそらく 15以上) モデルを示唆する結果. 中等度の影響を与える因子が 1p1に存在する可能性がある.

ゲノムスキャンの参考文献(続き)

- ブッシュバウム (2001) 自閉症感受性遺伝子が2番染色体にあり遺伝的異種性が存在する証拠.
American Journal of Human Genetics
➢ 限定されたサンプルで異種性が増すと感受性部位を特定する可能性が高まるかもしれない.
- IMGSAC (2001) 自閉症ゲノムワイドスクリーニング: 2q, 7q, 16pへの連鎖の強い証拠.
American Journal of Human Genetics
➢ 1999年の研究より大規模なサンプルでの追試. 現在最も有力なのは 2番染色体.
- リウ (2001) 自閉症感受性部位のゲノムワイドスクリーニング.
American Journal of Human Genetics
➢ 自閉症スペクトラム障害の連鎖は 5, 8番で有意であり, 19番で示唆的な所見.
- シャオ (2002) 自閉症障害のゲノムスクリーニングと追試.
American Journal of Medical Genetics
➢ 2段階追試で2, 3, 7, 15, X染色体に感受性部位の可能性を確認 (3番はこの研究のみ).
- オーラネン (2002) 自閉症スペクトラム障害のゲノムワイドスクリーニング: 3q25.27が主要感受性部位である証拠.
American Journal of Human Genetics
➢ 遺伝的に独立しているフィンランドで行われた.

自閉症とより広義の自閉症 (BAP)

- BAPは自閉症の遺伝の謎を解く鍵となる可能性がある.
S 我々は自閉症児の家族が、どの程度 BAPの特徴を示すかを測るモデルを開発した.
- 仮説: 自閉症と BAPは連続したものとして存在する.
自閉症 EEEEEEEEEEEEEEEEEEE .BAP E.E ..健常
- 不一致もしくは似ていない同胞対の同定がしやすくなる.
- 見つかる可能性がある特徴:
 - 社会性 - 恥ずかしがりやか無口.
 - 認知 - 認知検査で非典型的なパターン.
 - 限局された興味 - あまり一般的でない趣味に多くの時間を費やす.
 - 非柔軟性 - 変化を嫌がり抵抗する. もしくは手順にこだわる.

うに動くかとか、次の地震どこで起こるかとか、大学の教授のように講義することができます。話がそれでもすぐにその話に戻って、1時間でも話しています。彼の父親も子供の頃に同じような関心を持っていたということです。他の家族でもこのような類似性が見られれば、このような要素がより広義の自閉症ということになります。これがより広義の自閉症の概念ですが、これは完全な自閉症と健常者の間にあるということになります。

より広義の自閉症をきちんと定義することによって、連鎖解析にうまく活用して、情報量を高めることができますし、また申しあげましたように、自閉症全体ではなく、要素についての遺伝子を探ることが可能になります。そしてより広義の自閉症を定義することにより、家族を連鎖解析に含めること、患者同胞対を兄弟の子孫にまで拡大することも可能になります。これがより広義の自閉症についての研究を簡単にまとめたものです。すべてを申しあげることにはできませんが、この中で指摘したいのは最後の3つです。CSLAのと、シャオのは2つありますね。言語的コミュニケーションの障害について解析を行うと、7番染色体の連鎖が非常に強まることがわかりました。他の研究でも言語的な要素が7番染色体と関連があることは認められています。発話障害の遺伝子が、同じ7番の領域に同定されたのは興味深い点です。これは自閉症の遺伝子ということではありませんが、他の言語障害の遺伝子が自閉症にも関与している可能性を示しています。また、別の研究では、自閉症診断面接および自閉症診断観察法から得た情報を利用して、社会性の障害に関する特徴的な行動を検討し、それによって家族を均質なものにしたところ、2番染色体への連鎖がより強まりました。表現型をさらに分類することにより、似たようなことが15番染色体にも言えました。自閉症を分類したり、自閉症の行動特徴を持っている親族を含めることによって、証拠が強まったり、自閉症の遺伝子のある領域を狭めたりすることがわかってきています。

BAPの研究

- ① フォルフ (1988) 自閉症児の親の性格特性.
Journal of Child Psychology and Psychiatry
- ② ランダ (1991) 自閉症の親での話のそれやすさ.
Journal of Speech & Hearing Research
- ③ ランダ (1992) 自閉症の親の社会的な場面での言葉の使い方.
Psychological Medicine
- ④ ツナマリ (1993) 広汎性発達障害児の第一度親族では認知障害は認めない.
Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry
- ⑤ ハイベン (1994) 自閉症の親の性格特性.
Psychological Medicine
- ⑥ サンタンジェロ (1995) 自閉症の家族における社会性障害.
American Journal of Human Genetics
- ⑦ ル・コスター (1996) より広義の自閉症・双生児の臨床スペクトラム
Journal of Child Psychology and Psychiatry
- ⑧ ハイベン (1997) 自閉症多発家系の親における認知障害
Journal of Child Psychology and Psychiatry

BAPの研究(続き)

- ① ハイベン (1997a) 自閉症多発家系の親の性格と言語特性.
American Journal of Medical Genetics
- ② ハイベン (1997b) より広義の自閉症: 自閉症多発家系研究からの証拠.
American Journal of Psychiatry
- ③ ベイレイ (1998) 自閉症: 親族での現れ方.
Journal of Autism & Developmental Disorders
- ④ フォルステイン (1999) 自閉症の認知テストパターンの子因子.
Journal of Child Psychology and Psychiatry
- ⑤ ビックルズ (2000) より広義の自閉症の様々な現れ方: 拡大家系からの知見.
Journal of Child Psychological Psychiatry
- ⑥ CSLA (2001) 言語協調不全は自閉症の連鎖を強める.
American Journal of Medical Genetics
- ⑦ シャオ (2002) 表現型の均質化で自閉症の2番染色体への連鎖がより支持された.
American Journal of Human Genetics
- ⑧ シャオ (2003) 自閉症を亜分類することで 15q11-13へはつきりと位置づけられた.
American Journal of Human Genetics

これまでは7番染色体などで遺伝子を探しているという話でしたが、次は関連研究についてお話しします。連鎖している領域を十分狭められたら、今度はその領域の遺伝子をひとつひとつ見ていって、親から子供への伝達のされ方に特徴がないか、関連がないかを調べます。2つの基本的な方法があります。1つはケースコントロール研究といわれるもので、自閉症に罹患している群とそうでない群で特定の遺伝子の頻度を単純に比較するものです。アメリカやヨーロッパでの問題は、多人種でありますので、いわゆる層化という問題が生じることで、誤って関連が検出される場合があるので、ケースコントロール研究にはあまり適しません。しかし日本人は先ほどお話ししたように、アメリカなどよりも均質なので、ケースコントロール研究に適していることになります。

関連研究
ケースコントロール研究

疾患群と健常群で対立遺伝子の頻度を比較する。
新しい技法を用いれば、人種をそろえる必要はない。
しかし人種がそろっているならば、その方が望ましい。

関連研究
ケースコントロール研究

疾患群と健常群で対立遺伝子の頻度を比較する。
新しい技法を用いれば、人種をそろえる必要はない。
しかし人種がそろっているならば、その方が望ましい。

もう1つのやり方は家族に基づいた研究です。自閉症罹患患者とその両親をたくさん集め、その中で特定の遺伝子の伝達の仕方に偏りがなくどうか、伝達されたものとされなかったものとを比較する方法です。子供の遺伝子の構成が分かれば、親から伝達されたものと、伝達されなかったものがわかります。そこから今度は伝達されたもの・されなかったものについて、単純に比較します。全ての患者についてこういった結果が得られた場合、すべての患者ですべて伝達されたということになりますので、自閉症の遺伝子を発見したということでノーベル賞がもらえるかもしれません。そこまで証明できた研究者はまだいませんが、7番染色体のいくつかのマーカータでは伝達の偏りが見られています。ただし、すべての自閉症で見られているわけではありません。候補遺伝子全てについてのまとめはしておりません。精神神経研究ではポジティブな結果もあればネガティブな結果もあり、ポジティブな結果がある程度一貫して見られるようになったのがここ最近になってからだ

関連研究
家族に基づいて

<p>伝達</p> <p>AB CD</p> <p>└──┬──</p> <p>AC</p>	<p>非伝達</p> <p>BD</p>
---	-----------------------------

家族関連研究のデータ

伝達	非伝達
AC	BD
AC	BD
AD	BC
AD	BC
AC	BD
AC	BD
AD	BC
AC	BD
AD	BC
AD	BC

からです。

最後にまとめですが、私が先週の火曜日に来日してから、自閉症の遺伝学についての医学文献が、2004年の1月から10月までにどれくらい出されたかを調べました。全部で82あり、総説もあれば、研究報告もあり、興味深いものもあり、ポジティブな結果もあればネガティブな結果もありましたが、加藤教授の研究室でなされた研究を紹介したいと思います。金属の輸送に関わる遺伝子の自閉症での関連研究で、大変興味深く、追試が必要とは思いましたが、身体の中で金属の輸送に関わる

遺伝子が自閉症に関係しており、特定の金属が蓄積すると自閉症を発症するという事になれば、これは遺伝的要因と環境要因の相互作用についての研究のよい例だと思いました。先ほどお話がありました水銀や他の金属についても、これらを排出する遺伝子との相互作用についての研究をすすめる、自閉症で関連があるかどうかを調べる必要があります。これは興味深く、これから多くの研究者が追随すると思われる新しい方法です。また、これまでは脳や中枢神経系に限られてきましたが、今後は、金属輸送に関わるものなど、これまでに検討されなかった、新たな遺伝子群も対象にする必要があります。先ほども申しましたように、日本人は遺伝的にも文化的にも均質なので、自閉症の遺伝子を探るのに大変適していますので、今後日本からより多くの研究が報告されることを期待しています。遺伝学者、基礎科学者、臨床家を含めた我々皆が、根本にあるメカニズムを解明し、自閉症を完治はできないにしても、初期の段階から介入することによって、少しでも重症度を軽減できるようになれば、と考えております。私たちはトゥレット症候群の遺伝子も解明しようとしているのですが、アメリカのトゥレット症候群協会の会長が、遺伝子が見つかり、介入の方法が見つかり、それで少しでも役に立てばとおっしゃっていたのが心に残っています。今私は眼鏡がないので皆さんがよく見えませんが、近視に対しては眼鏡をかければ物が見えるようになります。根本の原因がわかれば、介入する方法が見つけれられるのです。しかし、そのためにはここにいらっしゃる自閉症の方、およびご家族の皆さんに、ここにいらっしゃる研究者に是非もっと協力して頂く必要があるのです。我々が解決策を見出せる方法はそれしかないからです。残念ながら、皆さんの子供の世代には実現できないかもしれませんが、孫の世代には新しい治療や介入が可能になるかもしれないのです。ご静聴有難うございました。

金生先生：

ポールズ先生、有難うございました。アメリカでの先ほどのトゥレットシンドロームアソシエーションのことも触れられましたが、いろいろな事務所も含めての団体と一緒に研究を進めてこられたジェネティストとしての経験をふまえた最後のお言葉であったかなと思います。