

## ④自閉症にかかわる遺伝子を探る 佐々木司（東京大学保健管理センター）

加藤教授：

それでは休憩前の最後のご演題に移らせて頂きます。自閉症に関わる遺伝子を探るということで、東京大学保健センターの佐々木司先生にお願いいたします。佐々木先生も専門の小児精神科医というわけではありませんで、主に統合失調症を中心とした特に遺伝子の研究で日本の第一人者でございます。彼にもまさに重要な課題である自閉症研究に加わって頂きたいということでお願いをして、これまで研究を続けてきたものであります。それでは佐々木先生、よろしくお願いいたします。

佐々木先生：

ご紹介どうも有難うございます。東大の教官はどうかという話が随分出ていましたけれども、私は自閉症の広い特徴というのは結構東大の教官も持っている、私自身も持っていると思います。というのは受験勉強には非常に向いているのですね。歴史の年号がさっと入ってくる、英単語はパッと入ってくる、それから、注意の集中に関しては、興味の集中が割と狭いところに限られると勉強に集中しやすいとかですね。いろいろなことで今まで広い意味での自閉症の特徴に通ずる部分にメリットを受けてきたんじゃないかと風に思っております。

ただ私のこれからのお話はむしろ広いところというよりは、コアな自閉症の方を念頭においてお話を進めていきたいと思っております。

### 自閉症の遺伝子を探る

佐々木司  
東京大学保健センター

#### 自閉症の特徴

500~2500人にひとり  
男性：女性 = 4:1

3歳以下で発症

対人関係・コミュニケーションの障害  
興味や活動の限定や反復  
常同的行動パターン



脳の機能障害によっておこる発達障害  
“こころの病気”ではない

自閉症の遺伝子の探索ですが、わが国の現状は正直なところ非常に遅れております。小児精神疾患では、単一遺伝子疾患を除けば、遺伝子解明の研究というのはこれまで我が国でほとんど行われてきませんでした。というのは先ほどからたくさん話が出ておりますが、児童精神科医が圧倒的に不足していることと、母親の責任とか心因論といった誤った原因論が影響してきました。それから遺伝、遺伝子という言葉へのアレルギー、生物学的研究への偏見というのが、特に精神科の分野の医師に残っているということが影響しているのではないかと考えています。

自閉症の関連遺伝子探索：  
我が国の現状

我が国では、自閉症をはじめとする小児精神疾患の研究はきわめて遅れている。「単一遺伝子疾患」を除けば遺伝子解明の研究は皆無に近かった。

これは 児童精神科医の圧倒的不足とともに、

§ 「母親の責任」、「心因論」など誤った原因論

§ 「遺伝・遺伝子」という言葉へのアレルギー

§ 生物学的研究への偏見(医師も含めて) が残っていることが影響しているかもしれない。

その中で我々は、3年前からわが国で初めてチームを作って研究を始めました。チームというのは東大、東海大学、鳥取大学の3大学とそれから今日お越し頂いております愛知、三重、横浜市の各施設と協力してのもので、組織的な研究活動をしております。今日はこのような研究を進めることの根拠と意味のご説明、またこれまで得られた結果についての紹介も若干致したいと思います。

<p>自閉症の関連遺伝子探索： 我が国の現状</p> <p>我々は3年前から、我が国で初めて、東大・東海大・鳥取大の3大学がチームを組み愛知、三重、横浜の各施設と協力して、<b>自閉症の関連遺伝子探索のための組織的研究活動を開始</b></p> <p>今日はこのような <b>研究を進める</b>、1) <b>根拠と意味</b> についてご説明し、2) <b>これまで得られた結果</b> についてもご紹介したいと思います。</p>	<p style="text-align: center;"><b>今日のお話一章立て</b></p> <p>自閉症における遺伝的要因の関与</p> <p>複数遺伝子の関与について:複雑疾患と単一遺伝子病との違いの理解</p> <p>自閉症関連遺伝子の探索:その意義と研究の流れについて</p> <p>これまでの研究結果について</p>
--	--

最初に自閉症における遺伝的要因の関与についてですが、一般に病気をもたらす要因というのは遺伝的要因（これは遺伝子が関与するものですが）、それと環境的要因に分けられます。原因を探る研究をする場合には、どちらがどれくらい関与しているかをまず考えるというのが常套手段でありまして、その手がかりとなるのは双生児研究と家系研究といった研究です。具体的には一卵性双生児と二卵性双生児の発病一致率を比較する、あるいは発症した方の同胞（同胞というのは兄弟姉妹のことですが）の発病危険率をみる、それを一般人口における発病危険率と比較する等をいたします。

**一般に病気をもたらす要因は：**

**遺伝的要因(遺伝子の関与) と 環境的要因)**に分けられる。

原因を探る研究では **どちらがどれくらい関与しているかをまず考える。**

**その手がかり = 双生児研究と 家系研究：**

一卵性と二卵性双生児の  
発病一致率比較  
発症した人の **同胞(=兄弟姉妹)の  
発病危険率**  
一般人口における発病危険率

先ほど笠井先生のお話にありましたけれども、一卵性と二卵性の比較をする意味を最初にご説明いたします。一卵性双生児は遺伝子が100%一致しております。これに対して二卵性では50%しか一致しておりませんので、遺伝的には普通の兄弟と同じ関係にあるわけですが、環境の面でいきますと、環境の共有率では二卵性双生児は同胞よりも高く、むしろ一卵性双生児とあまり変わらない。このことを利用して考えていきます。そうしますと一卵性双生児の発病一致率が二卵性双生児よりもずっと高ければ、これは遺伝的要因が発病に関与していると考えます。また、二卵性双生児の発病一致率と発病された方の普通の同胞における発病率にあまり差がなければ、環境的要因の関与は比較的小さいだろうと考えるわけです。

**双生児の発病一致率：  
一卵性と二卵性の比較の意味は？**

一卵性双生児＝遺伝子が100%一致  
 二卵性双生児  
 ＝50%の遺伝子が一致  
 ＝遺伝的には同胞同士と同じ関係  
 ＝環境(母胎内を含めた発育環境)の共有率は、同胞より高く、  
 一卵性双生児と余り変わらない

双生児の発病一致率：  
一卵性と二卵性の比較の意味

一卵性双生児の発病一致率が、二卵性双生児のよりずっと高ければ、それは遺伝子一致率の違い(100% vs. 50%)による、すなわち「**遺伝的要因が発病に関与している**」と考えられる。  
 二卵性双生児の発病一致率と患者同胞の発病率に余り違いがなければ、発育環境の共有は発病に余り影響しない、すなわち「**環境的要因の関与は比較的小さい**」と考えられる。

実際自閉症ではどうでしょうか？ 自閉症の一卵性双生児の発病率は7割から9割、これは研究によって少し幅がありますけれど6割から9割、あるいは7割から9割といわれております。これに比べまして二卵性の発病率は0から2割。大体5%から10%程度に集束すると思われます。それと発病された方の同胞の発病率は5%程度。もうちょっと高いという報告もあって、5%から10%程度と考えられます。するとどういうことが言えるかといいますと、自閉症の発病には遺伝的要因が強く関与している、ということが明らかであると考えられます。それから二卵性双生児の発病一致率と発病された方の同胞の発病とでは、自閉症の場合余り差がありませんので、環境的要因は関与はゼロではありませんが遺伝的要因に比べればだいぶ弱いだろうという結論になるわけです。

**双生児の発病一致率と同胞の発病危険率：  
＝自閉症の場合**

一卵性双生児の発病一致率：7-9割  
 二卵性の発病一致率：0-2割(5-10%程度)  
 患者同胞の発病危険率：5%程度  
 →自閉症の発病には**遺伝的要因が強く関与している**  
**環境的要因の関与はそれに比べると大分弱そう**

この遺伝的要因に関与しているということは、実際にはどういうことなのかということをお話したいと思います。遺伝的要因に関与する疾患というのは実は2通りありまして、単一遺伝子疾患といわれるものと、多因子疾患あるいは複雑疾患といわれるもの、この2つに大きく分けることができます。

**遺伝的要因の関与する疾患**

単一遺伝子疾患  
 多因子疾患(複雑疾患)

まず単一遺伝子疾患ではありますが、別名メンデル型遺伝病ともいわれます。これはある1つの遺伝子の異常が発病に決定的な役割を果たす疾患であります。特徴としてはどの疾患も罹患者の数は少ない。比較的まれな病気が多いというのが特徴です。それと、1990年代からこれまで、たくさんの病気で遺伝子が解明されたという報告がされていますが、これはほぼすべて、この単一遺伝子疾患についてです。単一遺伝子疾患の主な遺伝様式には優性遺伝と劣勢遺伝とがあります。優性遺伝では家族内で複数の世代で発症がみられますが、劣勢遺伝では血縁結婚を続けなければ次の世代では発病は見られないという違いがあります。

遺伝的要因の関与する疾患

**単一遺伝子疾患（メンデル型遺伝病）**  
 § ある1つの遺伝子の異常が、発病に決定的な役割を果たす疾患

§ どの疾患も罹患者数は比較的少ない。  
 § これまで「遺伝子の解明された疾患」はすべてこれ

遺伝的要因の関与する疾患

**単一遺伝子疾患（メンデル型遺伝病）の遺伝様式**

§ 優性遺伝：家族内で複数の世代で多発  
 § 劣性遺伝：血縁結婚を続けなければ次の世代では発病は見られない、より稀な疾患。

これに対しまして、多因子疾患あるいは複雑疾患では複数の遺伝子が発病に関与します、複数の遺伝子が関与していますので、個々の遺伝子の影響は比較的小さくなります。それから、世の中の病気の多くは複雑疾患であるといえます。例えば、糖尿病、高血圧、あるいは精神疾患分野では鬱病、統合失調症といったものはすべて多因子疾患と考えられています。複雑疾患では、患者さんの同胞や子供での発病率は一般人口よりは多いが決定的レベルではありません。これらの疾患の多くでは、患者さんの家族であってもむしろ発病しない人の方が多い、というのが特徴です。

遺伝的要因の関与する疾患

**多因子疾患（複雑疾患）**  
 § 複数の遺伝子が発病に関与  
 § 個々の遺伝子の影響は比較的小さい  
 § 世の中の病気の多くは複雑疾患である（例えば、糖尿病、高血圧、うつ病...É）  
 § 同胞や子供の発病率は一般人口より多いが、決定的レベルではない（発病しない人の方が多い）

さて、自閉症はこの2つのどちらでしょうか？ これを考える上で単一遺伝子疾患に罹患された方の同胞での発病率を見たいと思います。単一遺伝子疾患で優性遺伝とすると、この値は50%よりは少ないが50%に比較的近い数字となります。一方劣勢遺伝では25%に近い値となります。

**自閉症はどちら？**

**単一遺伝子疾患**

**多因子疾患（複雑疾患）**

遺伝的要因の関与する疾患

**単一遺伝子疾患（メンデル型遺伝病）の罹患者同胞での発病率**

§ 優性遺伝： 50%弱  
 § 劣性遺伝： 25%弱

多因子疾患の方はどうかといいますと、同胞の発病率はかなり低くなります。それから一卵性と二卵生の発病率の差がですが、これは関与する遺伝子が多くなるほど大きくなる傾向があります。実際の自閉症のデータと比較してみましょう。自閉症の場合は一卵性双生児の発病一致率は7割から9割。二卵性では平均5%から10%程度。患者さんの同胞の発病危険率も大体同じくらい5%から10%程度です。従いまして結論としては、自閉症は基本的に複雑疾患、多因子疾患と考えるべきです。

遺伝的要因の関与する疾患

多因子疾患(複雑疾患)の家族内発病率は一般に

- § 同胞での発病率: かなり低い
- § 一卵性と二卵性双生児の発病一致率の差が大きい(関与する遺伝子が多いほど差は大きくなる)

双生児の発病一致率と同胞の発病危険率:  
= 自閉症の場合

- 一卵性双生児の発病一致率: 7-9割
- 二卵性の発病一致率: 0-2割(5-10%程度)
- 患者同胞の発病危険率: 5%程度

自閉症は基本的に複雑疾患(=多因子疾患)である

ここまで述べたことをまとめますと、まず自閉症の発病には遺伝的要因が強く関与しております。ただし、ここから誤解のないように是非今日覚えて頂きたいのですが、遺伝的要因が強く関与していると言っても、基本的には、1つの遺伝子の変化によって発病するメンデル型遺伝病、単一遺伝子疾患ではなくて大部分は複数の遺伝子の変化が偶然重なって起こる複雑疾患であるということです。したがって患者さんの同胞あるいはお子さんでの発病危険率は平均的には、メンデル型遺伝病のように高くはないということです。

ここまでのまとめ

自閉症の発病には遺伝的要因が強く関与する。

ただし基本的に、1つの遺伝子の変化によって発病が決定するメンデル型遺伝病(単一遺伝子疾患)ではなく、大部分は、複数の遺伝子の変化が偶然重なって起こる複雑疾患(多因子疾患)である。

次に自閉症関連遺伝子の探索研究の実際の流れについてお話したいと思います。先ほどのスライドで、自閉症は複数の遺伝子の変化によると申しました。この「複数」というのは実際どれ位の数かということが問題となるのですが、おそらくは10から20の遺伝子は関わっているだろうと考えられています。このうち例えば5個なり6個なりが重なると病気につながるのかもしれないという様に推測しております。

どれくらい複数か？

§ これまでの予測では、

§ **全部で10-20は関わる遺伝子が**

**ありそう** (=実際に解明してみないと正確にはわからないが...)、このうちの数個が重なると発病につながるのかも知れない...

さて実際の関連遺伝子探索研究にはこの2つのプロセスがあります。1つは対象のリクルート。もう1つは、リクルートで得られた試料などの解析です。このうち一番大切なのは、実は対象のリクルートの方であります。これは、罹患されている方、そのご家族、その他の方から血液資料と臨床データを集めるということですが、問題はリクルートする対象の数であります。きちんとした研究をするには、結論のしっかりした研究をするには、数百から千家族程度の方からの協力が必要であると考えられます。それから実際にご家族から協力して頂く場合、罹患された方のみでなく、ご家族、特にご両親、それから可能なら同胞の方の試料が揃っている方が高精度の解析が可能であります。そしてさらに正確かつ詳細な臨床心理データ、先ほど笠井先生が話されました画像データなどもこの中に入ってくるわけですが、これらが揃って、はじめて関連遺伝子の同定にたどり着く研究が可能となります。

**関連遺伝子探索研究の流れ**

1. **対象リクルート**
2. **得られた試料( DNA)と臨床データ解析**

**関連遺伝子探索研究の流れ**

1. **対象リクルート**
  - § 罹患されている方、そのご家族、その他の対照者の方から血液試料、臨床心理データを集める
  - § 対象数: 数百~千家族
  - § **組み合わせ: 罹患された方のみでなくご家族(特に両親 & 可能なら同胞)の試料がそろっている方が高精度の解析が可能**
  - § **正確かつ詳細な臨床心理データ**

試料とデータが得られてからようやく、皆様の遺伝子研究のイメージにあるような、研究室における実際の遺伝子解析を始めることとなります。さらに、その結果を臨床データとつぎ合わせてどの遺伝子が自閉症と関連しているかの解析を行います。その方法は、連鎖解析と関連解析に大きく分けられます。

関連遺伝子探索研究の流れ

2. **得られた試料( DNA)と臨床データ解析**
  - § すなわち 研究室での遺伝子解析 = 「**関連遺伝子探し**」
  - § 1)連鎖解析
  - § 2)関連解析

ちなみにヒトの遺伝子というのは実は3万弱、2万5000個ぐらいあるといわれています。これが46本の染色体に散らばって分布しておりまして、この3万弱から自閉症に関連する10から20個の遺伝子を見つけ出すというのが我々の目的なのです。実際にこれは大変な作業であります。

### ヒトの遺伝子

ヒトの遺伝子は **3万弱**

これらが **46本の染色体**(= 22対の常染色体と2本(または1対)の性染色体)に散らばって分布

**この3万弱から自閉症に関連する10-20個(またはそれ以上)の遺伝子を見つけ出すことが我々の目的**

3万の中から10個20個を探すというのは、「地図の中から何かを探しなさい」という作業に喩えますと、例えばですね、学校の地図記号、「文」というのがそうですね。この「文」という記号だけを頼りに、日本地図の中から現在我々がおります東大安田講堂を見つけなさい、というのと同じようなものであります。しかも日本地理の知識がない外国人にそれを指示するようなものです。せめて東大のおおまかな住所、74都道府県のうち東京都の文京区にあるわけですけど、それくらいの手がかりが分かっていると不可能に近い作業であります。あるいは、「東大」東京「大学」であると分かれば、実は大学の記号は「文」の中でも丸に囲まれた形のもので、それに注目することも有力な手がかりとなります。ちなみに日本には現在700も大学があるということなので、この700をしらみつぶしに探して1個を見つけるという作業になるわけですね。

### これはエライ作業です Ⅰ

地図の中から何かを探す作業に例えるとⅠ

§「**学校の地図記号(「文」)**」だけをたよりに日本地図の中から「**トーダイヤスタコードー**」を見つけなさい」と日本地理に知識のない外国人に指示するようなもの

§せめて、「**トーダイ**」のおおまかな住所＝「**47都道府県のうち、東京都の文京区**」くらいわからないと **不可能に近い**

§「**トーダイ**」が東京「**大学**」であるとわかれば、「**大学**」記号の中から探すことも可(日本では現在700大学あるそうですが・・・)

これを、我々が行っております関連遺伝子探索という手がかりを見つけること、これはですね4ことを見当つけることとなります。この作業を「連鎖解析」と呼んでいます。どの染色体のどのあたりにあるか、すなわち東京都文京区、というのが分かったら、次は文京区にある多分50校程度の学校のうちどれが東大かを探せば良いわけですが、この作業を「関連解析」と呼びます。また「関連解析」には、先ほど述べた「大学である」ことを手がかりに、日本にある数万の学校の中から大学のみ、と言っても700校くらいあるそうですが、にターゲットを絞って探すというやり方もあります。これは自閉症の遺伝子研究に当てはめて言いますと、遺伝子全体のうち、神経発達関連に関わっていると思われる遺伝子にターゲッ

### 連鎖解析と関連解析:実施するうえでの違い

**関連解析:**罹患されている方と**そのご両親**からの**試料**(または罹患されている方と、全く血縁にない罹患されていない方との組み合わせ)を用いる

**連鎖解析:** たまたま**2人以上罹患している同胞(とご両親)**からの**試料**を用いる  
ただし、いずれも**できるだけ多数**の方(=数百単位)からの試料を用いることが望まれる。

トを絞って、そのうちどれが自閉症に関わっているかを調べるということになります。さてこの連鎖解析と関連解析であります、実施するための条件にも若干の違いがあります。関連解析というのは罹患されている方とご両親からの試料を集めることで可能になります。それに対しまして連鎖解析は、たまたま二人以上罹患されているという同胞ならびにそのご家族から試料を集めることが必要になりますので、条件が若干厳しくなります。なお、いずれを行う場合も、できるだけ多くの試料を集める必要があることは同じです。

次に実際に自閉症の関連遺伝子探索研究の現状はどうなっているかということをお述べますが、欧米では連鎖研究も関連研究も共に盛んに行われております。ただし研究ごとの結果は必ずしも一致しておりません、実際の関連遺伝子同定というのはこれからの課題として残されています。ただし＝さらに「ただし」なのですが、複数の連鎖研究で一致して示唆されている染色体領域、要するにおおまかな住所というのがいくつかわかってきておりまして、これが有力な手がかりになっております。どんな染色体領域かと申しますと、例えば2番染色体とか7番染色体とか15番染色体のそれぞれの一部であります。

ちなみに統合失調症では、こういうやり方ですでに遺伝子がいくつか同定されてきております。自閉症は、実は統合失調症より遺伝的要因の関与が強い疾患でありますので、このようなやり方で自閉症の関連遺伝子の同定もこれから進んでいくものと我々は期待しております。

#### 自閉症の関連遺伝子探索の現状は？

欧米では、連鎖研究・関連研究ともに盛んに進められている  
しかし、諸研究間で結果が十分に一致せず、実際の関連遺伝子同定はこれからの課題として残されている  
ただし、複数の連鎖研究で一致して示唆されている染色体領域(＝「おおまかな住所」)があり、有益な手がかりとなっている。

複数の連鎖研究で示唆され、有益な手がかり(＝大まかな住所)となっている染色体領域；  
具体的には  
§ 2番染色体の一部  
§ 7番染色体の一部  
§ 15番染色体の一部 など(ほかにも多数)

ひるがえってわが国の現状はどうかと申しますと、最初に述べましたように残念ながら非常に遅れております。これまでほとんど遺伝子解明の研究は行われてこなかったというのが実情です。これにはいろいろな先ほど申しましたように、様々な事情が絡んでいると思われそうですが、その中で我々は3年前からチームを組み研究を始めております。

#### 自閉症の関連遺伝子探索:我が国の現状は？

我々は3年前から、我が国で初めて、我々東大・東海大・鳥取大の3大学がチームを組み愛知、三重、横浜の各施設と協力して、**自閉症の関連遺伝子探索のための組織的研究活動を開始**しました。



ちなみに、欧米で行われているのだからわざわざ日本でやる必要があるのかという疑問もあるかと思いますが、日本で行うことには2つの大きな理由があります。1つは、関連遺伝子がいくつか海外で見つかったとしても、それらは民族や人種によって一部異なっている可能性もあります。従って、欧米の結果がそのまま日本人に当てはまるという保証は何もないということです。それから欧米のように人種・民族がゴチャ混ぜの国での研究よりも、人種・民族が比較的均質な日本人で行うことは、遺伝子の研究としては実は非常に適しております。その意味では世界中をリードして研究できるのではないかと思っております。

自閉症の関連遺伝子探索：  
我が国の現状

欧米のみでなく、我が国で遺伝子探索を行う意義は？

- § 沢山ある関連遺伝子のうち、一部の遺伝子は人種・民族によって異なる可能性もある＝欧米の結果が日本人にすべて当てはまる保障はない
- § 欧米のように人種・民族ごちゃ混ぜの population での研究よりも、人種・民族の均質性が高い日本人での研究の方が、遺伝子を見つけやすい可能性はある。

我々チームの活動を紹介します。1つは、研究に協力して頂ける方のリクルートを続けております。これは東大精神科、東海大学精神科、あすなる学園、杉山先生のところのあいち小児保健医療総合センターにおいてユーザーの皆さんの協力の元に今進めておるところであります。すでに集めた試料の一部をもとに、関連解析による遺伝子解析を開始しております。具体的にどういう解析をしているかですが、先ほど申しました有力な示唆が得られている2番、7番、15番の染色体領域にある中枢神経発達関連の遺伝子を解析しております。また、自閉症では高頻度合併疾患、高頻度というのは一般人口に比べると高頻度という意味ですが、そういう疾患がいくつかあります。脆弱X症候群、神経線維腫症などがそうなのですが、これらの病気はどのような遺伝子が関わっているかが既に解明されていますので、それらの遺伝子について解析するというのもやっております。

共同研究チームの活動

研究に協力していただく方のリクルート

- § 東大精神科、東海大精神科、あすなる学園(三重県)、あいち小児医療保健総合センターにおいて、ユーザーの皆さんの協力のもと、研究に協力いただける方のリクルート、臨床心理検査、採血などを継続して進め、対象の拡大・充実に図っている。

遺伝子解析の方法について簡単に説明します。遺伝子の中には「DNA多型」と呼ばれる遺伝子配列の変化がたくさんあります。「関連解析」では、この変化の分布を、罹患されている方とそうでない方とで比較しますが、これを開始しております。もう1つの「連鎖解析」も出来れば始めたいところなのですが、我々のチームを含めてわが国では全く行えておりません。と言いますのは二人以上の同胞の方が罹患したご家族を多数リクルートすることが連鎖解析には必要なのですが、現段階ではそれが圧倒的に不足しているということでもあります。したがって今は関連解析から始めております。

共同研究チームの活動：  
集めた試料をもとに E

関連解析による遺伝子解析を開始

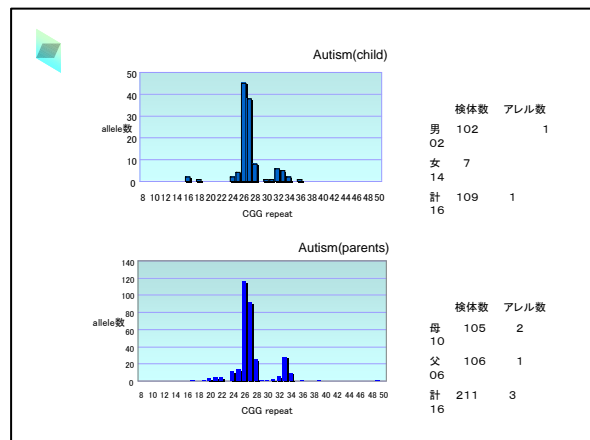
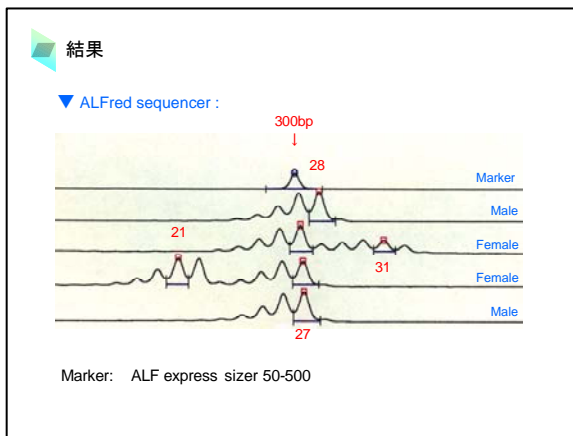
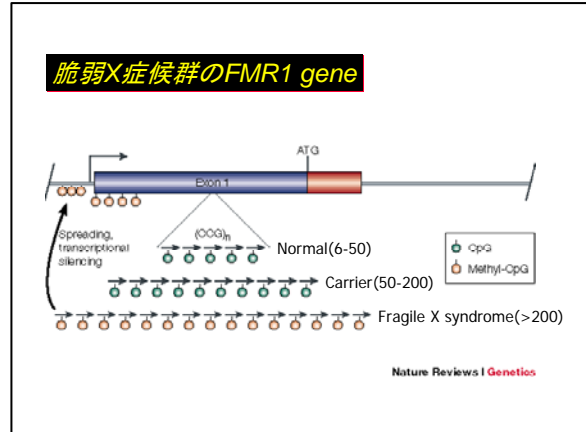
- § 海外の複数の連鎖解析等で示唆された2番、7番、15番染色体領域の中枢神経形成・発達遺伝子の解析
- § 自閉症における高頻度合併疾患(脆弱X症候群、神経線維腫など)の遺伝子の解析
- § 方法: 遺伝子内に沢山存在するDNA多型(SNPなど)の罹患者と非罹患者での分布の比較などにより関連解析を開始している

共同研究チームの活動

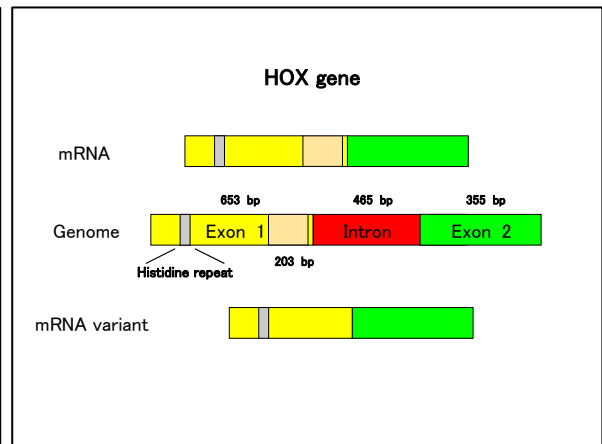
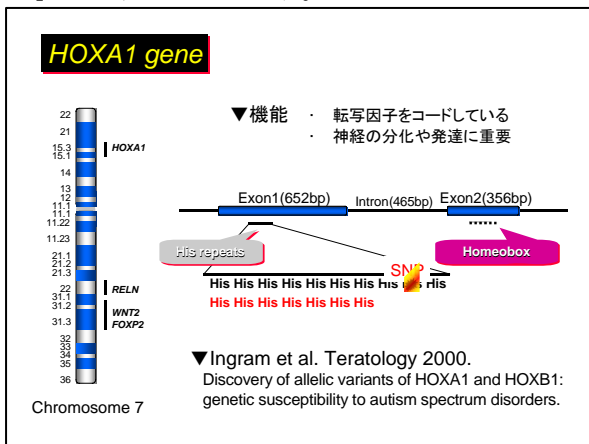
ただし連鎖解析はE

- § 本共同研究チームを含めて、我が国では全く行えていない
- § 2人以上の同胞が罹患した家族のリクルートが、現段階では圧倒的に不足しているため、関連解析に踏み出すことのできない状況にある。

現在までに行った解析結果の一部をご紹介しますと思います。まず高頻度合併疾患の責任遺伝子の解析の一つを紹介します。この図は脆弱X症候群の責任遺伝子である FMR1 遺伝子ですが、この中にはC-C-G という DNA のつながりがたくさん並んでいるところがあります。これがどんどん伸びて異常な長さになると脆弱X症候群となります。では、自閉症の方でも、このC-C-Gの繰り返し、脆弱X症候群ほどではなくても、ある程度伸びているのではないかと疑って調べてみました。結果として、自閉症のお子さん、その親御さん、およびそれ以外の一般の方との間で、繰り返しの分布に差はありませんでした。したがって、疑いに反して、この遺伝子はあまり自閉症には関係ないのだろうと推測されます。

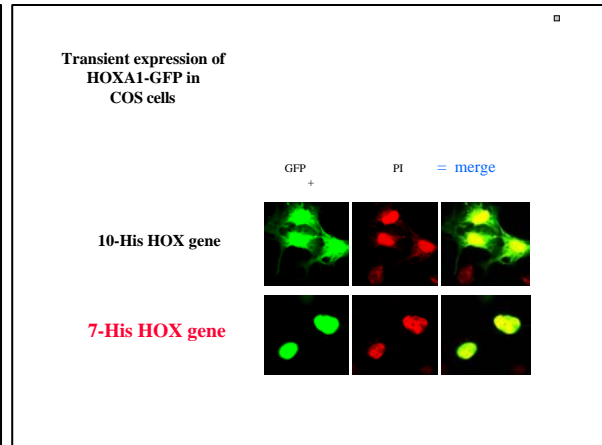
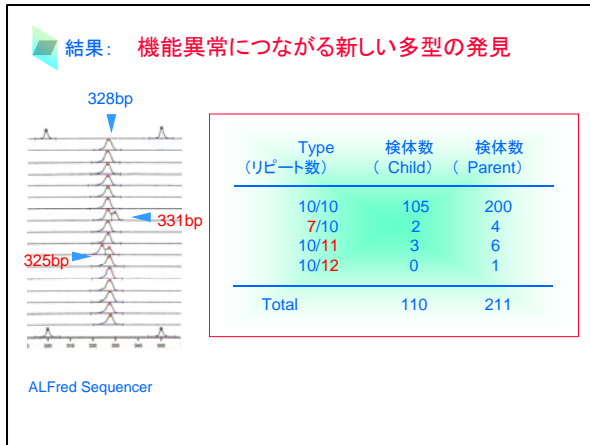


次に7番染色体領域の神経形成・発達関連遺伝子の解析についてご説明し、今日の話を終えたいと思います。まず FOXA1 という遺伝子の解析についてお話しします。この遺伝子は、神経の分化や発達に非常に重要な遺伝子であります。この遺伝子にも先程の FMR1 遺伝子のような「繰り返し配列」というのがあります。

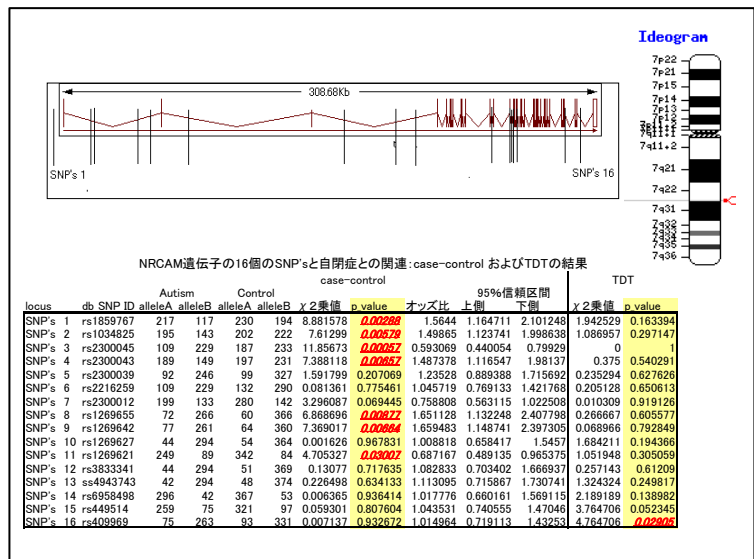
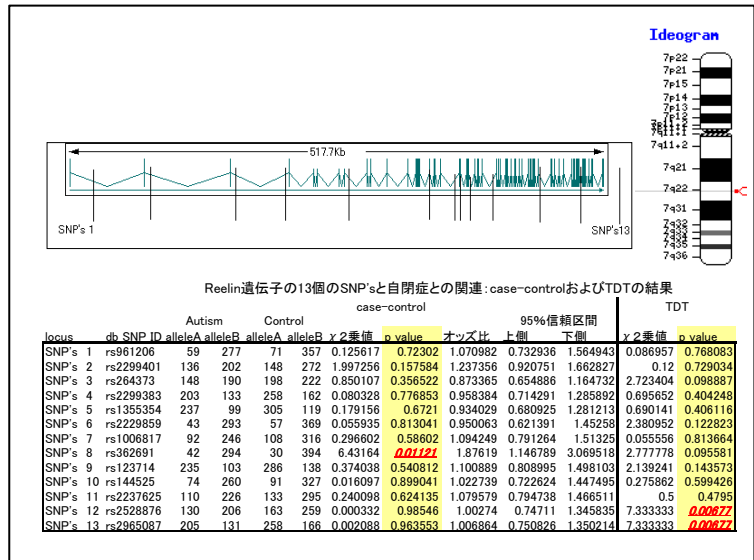


通常これが 10 個並んでいるのがノーマルであります。実は自閉症の方の中にこれが短い、あるいは長いというのがあります。この変化が、実は細胞内での遺伝子の機能異常につながっているところまで、我々の解析で明らかとなりました。この図はその機能異常を示していますが、10 個繋がっているタイプのものでは、FOXA1 という遺伝子の産物が細胞内にきちんと広がっているのに対して、7 個だけ繋がっているタイプでは、遺伝子産物が細胞内に広がらず核の中にとどまってしまうということを見出しました。ただしこれが自閉症の発病そのものと実際に関わっているの

か、案外無関係なのかは、これからさらに慎重に調べなくてはならない課題です。つまり自閉症との関わりについての結論はこれから、ということになります。



次に、細かい図で恐縮なのですが、これはやはり7番染色体の長腕、欧米の連鎖解析では特にホットスポットと思われる場所にある Reelin という遺伝子の図です。この遺伝子は、脳の皮質の構造を決定する際に非常に重要な役割を果たすものです。遺伝子の中には一般に SNPs という多型がたくさんあるのですが、Reelin 遺伝子の SNPs のうちまずは 13 個調べてみましたところ、いくつかの SNPs で自閉症との関連性、すなわち自閉症の方とそうでない方との分布の違いが見つかってきました。この表で2列にわたって示してありますのはともに関連解析の結果ですが、片方はケースコントロールデザインで解析したもの、もう一方は TDT といって親子のつながりで解析したもので、若干方法が異なります。もう一つ、これもやはり7番染色体のホットスポットにある NrCAM という遺伝子の結果です。この遺伝子についても SNPs を十数個調べてみました。そうしますと、表の中では赤字で示しましたが、これら多くの SNPs について自閉症との関連を示唆する結果が得られました。以上です。



最後に、これらの研究を行うことが、自閉症の方やそのご家族にとってどういう意味、メリットがあるのかを述べたいと思います。遺伝子研究というのは、実は非常に膨大な時間と労力を要するものですので、何のメリットもないのでしたら、研究者にとっても徒労にしか過ぎなくなってしまいますので、これは重大な問題です。さてどういうメリットがあるかと申しますと、関連遺伝子群が分かれますと、まず自閉症の背景になっている中枢神経の発達メカニズムの解明が進みます。その情報は、創薬に役立てられる可能性が出て来る。さらに重要なのは、遺伝子というものは環境的要因と相互的に作用して働くので、関連遺伝子群が分かって、どういう環境的要因がそれらの遺伝子と相互作用するかが分かれば、その環境要因の調整を通じて発病予防や症状軽減を図れるだろうという様に考えておまして、今はその思いを支えに大学院生の皆さんに日夜徹夜をしながら解析を進めてもらっているという段階です。ご清聴有難うございました。

### 関連遺伝子探索の意義

将来の役に立たない研究なら、しない方がよい

§ 利用者・家族にとっても、研究者にとっても、意義のない研究のために苦勞するのは時間と労力の無駄・・・(キリギリスの方がまし)

### 関連遺伝子の探索の意義

関連遺伝子群がわかると、自閉症の背景になっている中枢神経の特徴的発達のメカニズムを解明できる。

その情報を創薬に役立てられる。

関連遺伝子群と相互作用する環境的要因がわかれば、そこを通じて予防や症状軽減を図れる。

加藤教授：

どうも有難うございました。現在精力的に行っている遺伝子研究を当人がカミングアウト？しておりましたが、まさに直球勝負で申し上げました。