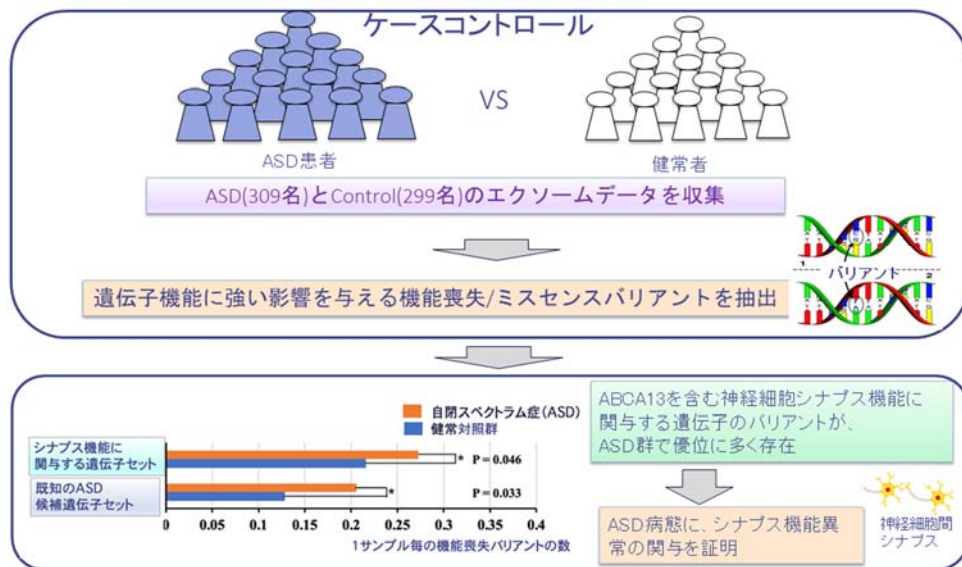


## 自閉スペクトラム症(ASD)の全ゲノム解析 ～エクソーム解析による遺伝要因の同定から、病態解明へ～



## 日本人最大規模の自閉スペクトラム症患者を対象とした全ゲノム解析により、 神経細胞シナプス機能の病態への関与を証明

名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学・精神疾患病態解明学の尾崎紀夫特任教授、精神医学分野の木村大樹講師、ヘルスケア情報科学の中枘昌弘准教授らの研究グループは、横浜市立大学の松本直通教授、理化学研究所の高田篤チームリーダー、米国 California University San Diego 校 精神科の Jonathan Sebat 教授らと共同して、日本人最大規模の自閉スペクトラム症 (ASD) ※<sup>1</sup> 患者ゲノムサンプルを対象として、全ゲノム解析の一つであるエクソーム解析※<sup>2</sup> を行い、日本人の ASD 病態に、神経細胞シナプス※<sup>3</sup> 機能関連遺伝子セットが関わることを明らかにしました。特にシナプス小胞エンドサイトーシスに関連する遺伝子 *ABCA 13*※<sup>4</sup> が日本人 ASD 及び注意欠如・多動症(ADHD)※<sup>5</sup> の候補遺伝子となることを同定しました。

ASD は、生後早期より存在する、対人関係の苦手さや、強いこだわりを特徴とする表現型を呈し、遺伝要因の関与が示唆されていますが、その解明は未だ不十分でした。欧米では ASD を対象として、全ての遺伝子のタンパク質コード領域のゲノム配列を読むエクソーム解析により、ASD 候補遺伝子が 100 個程度同定されていますが、日本人 ASD のケースコントロールサンプルを対象とした候補遺伝子探索は行われていませんでした。本研究では、日本人 ASD のエクソーム研究としては最大規模の合計約 600 名のケースコントロールサンプルを解析した結果、既知の ASD 候補遺伝子内のバリエント※<sup>6</sup> の同定に加え、シナプス機能に関与する遺伝子セットが健常者よりも ASD 患者で統計学的に優位に多く存在することを示しました。特にシナプス機能に関与する *ABCA 13* が ASD 病態に関与する強いエビデンスが得られ、本研究からエクソーム解析の ASD 診断への有用性が示されました。

この研究は日本医療研究開発機構(AMED)精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクトの「統合失調症と自閉スペクトラム症の多階層情報の統合による病態解明」、発達障害・統合失調症等の克服に関する研究の「統合失調症と自閉スペクトラム症のゲノム解析結果を活かした診断法・治療法開発」、革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクトの「精神疾患のヒトゲノム変異を基盤とする神経回路・分子病態に関する研究」の支援を受けて行われました。本研究成果は「Translational Psychiatry」の電子版 (2022 年 7 月 11 日版)に掲載されました。

## ポイント

- 日本人 ASD 患者には、認知機能に関与しうる神経細胞シナプスの機能に関与するまれなゲノムバリエントが、健常者よりも多く存在することを示しました。
- 神経細胞の脂質代謝に関わる ABCA 13 が ASD と ADHD の病態に関与し得ることを示しました。
- ASD 患者を対象としたエクソーム解析の ASD 補助診断としての有用性を示しました。

### 1. 背景

自閉スペクトラム症（ASD）は、生後早期より存在する、対人関係の苦手さや、強いこだわりを特徴とする表現型を呈します。これらの ASD が呈する表現型には遺伝要因の関与が示唆されていますが、その解明は未だ不十分です。近年次世代シーケンス<sup>\*7</sup> 技術の進歩と低価格化により、全遺伝子のタンパク質コード領域の配列を解読するエクソーム解析が、精神疾患患者を対象に大規模に実施することが可能となっています。実際、欧米の大規模エクソーム解析では、ASD 発症候補遺伝子が 100 個程度同定されており、ASD の診断補助法への有用性が示唆されています。しかし、日本人 ASD を対象としたエクソーム解析による候補遺伝子探索は実施されていませんでした。そこで本研究では、国内最大規模の ASD サンプルを用いたエクソーム解析を実施し、ASD 発症候補遺伝子及び病態の探索を試みました。

### 2. 研究成果

ASD 患者 309 名および健常者 299 名を対象に、全遺伝子のタンパク質コード領域の配列を解読するエクソーム解析を行いました。まず、エクソーム解析にて検出されるバリエントから、信頼性が低いバリエントを除去するためのフィルタリングを行いました。その後、本研究において注目するバリエントとして、遺伝子機能が喪失されるバリエントやアミノ酸配列を変化させ遺伝子機能を変化させるミスセンスバリエント<sup>\*8</sup> など、タンパク質機能に強い影響を及ぼしうる頻度の低いバリエントを抽出しました。

その結果、欧米の大規模エクソーム解析で同定された ASD 候補遺伝子内の機能喪失バリエント<sup>\*9</sup> が日本人 ASD においても同定され、それらのバリエントを持つ ASD 患者の表現型に強い影響を与えていることが示唆されました。また、機能喪失バリエントが生じにくい遺伝子セットや、シナプス機能に関与する遺伝子セット、FMRP<sup>\*10</sup> がターゲットとする遺伝子セットが、健常者よりも統計学的に優位に多く存在することがわかりました。シナプス機能の内、特にトランスシナプスシグナル伝達<sup>\*11</sup> に関与する遺伝子セットが最も強い影響力を有していることが示され、ASD の新規病態解明に繋がることを期待されました。また、約 2 万種類の遺伝子と ASD との関連を調べた結果、シナプス機能に関与する ABCA 13 の ASD 発症への関与が示唆されました。本遺伝子の機能喪失バリエーションを持つ患者は、ASD に加えて ADHD 傾向を有する可能性が高いことも示され、ASD と ADHD の共通の病態解明に繋がる可能性を示しました。

### 3. 今後の展開

本研究により、シナプス機能に関連する遺伝子のバリエントが ASD 病態に関与する証左が得ら

れたことから、病態解明の更なる進展が期待されます。また、原因不明の ASD 患者に対するエクソームシーケンス解析の補助診断法としての有用性が示唆され、臨床への応用も期待されます。引き続き ASD 患者の病態解明を進展させるために、今後は、全ゲノムシーケンスを用いて非翻訳領域も含め、より大規模なゲノム解析研究が必要と考えられます。

#### 4. 用語説明

- ※1 自閉スペクトラム症 (ASD) : 生後早期より存在する、対人関係の苦手さや、強いこだわりを特徴とする表現型を呈する疾患。ASD が呈する表現型には遺伝要因の関与が示唆されている。発症の原因は未だわかっていない。
- ※2 エクソーム解析 : ゲノム上の約 2 万種類にも及ぶ全遺伝子のタンパク質コード領域の配列を解読する解析手法。次世代シーケンサーにより、近年 1 人当たりの解析価格が下がってきており、大規模サンプルを対象に実施が可能になってきている。
- ※3 シナプス : 神経細胞間で形成される、シグナル伝達などの神経活動に関わる接合部位とその構造。
- ※4 ABCA 13 : 神経細胞でコレステロールを運ぶ役割を担う遺伝子。細胞膜を介して物質輸送を行う ABC タンパク質の一種。この遺伝子が働かないと、神経細胞の小胞内にコレステロールが蓄積しないことが示唆されている。
- ※5 注意欠如・多動症 (ADHD) : 生後早期より存在する、不注意、落ちつきのなさ、衝動性などの症状が、生活や学業に重大な影響を及ぼす状態が 6 ヶ月以上持続していることと定義されている。ASD と併存しうることが知られている。
- ※6 バリエント : 標準塩基配列と比較したときの塩基配列や構造の違い。遺伝子の多様性を意味する言葉。バリエントの中には、病的意義があるもの、病的意義のないもの、意義が不明なものなど、幅広いものが含まれる。
- ※7 シーケンス : ヒトゲノム配列は 60 億の A、T、G、C という 4 つの塩基から成る。その塩基配列の順序を一塩基ずつ実験によって調べて決定することをシーケンスと呼ぶ。
- ※8 ミスセンスバリエント : シーケンス解析によって同定される、ゲノム配列の変化により、アミノ酸配列の変化を生じさせ、遺伝子機能に変化を生じさせうるバリエント。
- ※9 機能喪失バリエント : シーケンス解析によって同定される、ゲノム配列の変化により、遺伝子の機能が失われるバリエント。
- ※10 FMRP : 知的能力障害や ASD 症状を伴う脆弱 X 症候群の原因遺伝子となる FMR1 によってコードされるタンパク質。FMRP は、シナプス機能に影響を及ぼすことに加え、多くの脳内タンパク質産生に関わることが知られる。
- ※11 トランスシナプスシグナル伝達 : 神経細胞間シナプスにおける、GABA やグルタミン酸などの神経伝達物質とその受容体を介した情報伝達機構。これまでに同定されている自閉スペクトラム症の候補遺伝子には、このトランスシナプスシグナル伝達に関わる遺伝子が複数同定されている。

## 5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Translational Psychiatry

論文タイトル : Exome sequencing analysis of Japanese autism spectrum disorder case-control sample supports an increased burden of synaptic function-related genes

著者 : Hiroki Kimura<sup>1)</sup>, Masahiro Nakatochi<sup>2)</sup>, Branko Aleksic<sup>1)</sup>, James Guevara<sup>3)</sup>, Miho Toyama<sup>1)</sup>, Yu Hayashi<sup>1)</sup>, Hidekazu Kato<sup>1)</sup>, Itaru Kushima<sup>1)4)</sup>, Mako Morikawa<sup>1)</sup>, Kanako Ishizuka<sup>5)</sup>, Takashi Okada<sup>6)</sup>, Yoshinori Tsurusaki<sup>7)8)</sup>, Atsushi Fujita<sup>7)</sup>, Noriko Miyake<sup>7)9)</sup>, Tomoo Ogi<sup>10)11)</sup>, Atsushi Takata<sup>7)12)</sup>, Naomichi Matsumoto<sup>7)</sup>, Joseph Buxbaum<sup>13)</sup>, Norio Ozaki<sup>1)14)\*\*</sup> and Jonathan Sebat<sup>3)\*\*</sup>

\*\*Co-last author

所属名 :

- 1) Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan
- 2) Public Health Informatics Unit, Department of Integrated Health Sciences, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan
- 3) Department of Psychiatry, University of California San Diego, CA, USA
- 4) Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital, Aichi, Japan
- 5) Health Support Center, Nagoya Institute of Technology, Aichi, Japan
- 6) Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan
- 7) Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Kanagawa, Japan
- 8) Faculty of Nutritional Science, Sagami Women's University, Sagamihara, Japan
- 9) Department of Human Genetics, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan
- 10) Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Aichi, Japan
- 11) Department of Human Genetics and Molecular Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan.
- 12) Laboratory for Molecular Pathology of Psychiatric Disorders, RIKEN Center for Brain Science, Wako, Saitama, Japan
- 13) Department of Psychiatry, Mount Sinai University, NY, USA
- 14) Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Nagoya University, Chikusa-ku, Nagoya, Japan

DOI : 10.1038/s41398-022-02033-6

電子版掲載 URL : <https://www.nature.com/articles/s41398-022-02033-6>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Tra\\_220711en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Tra_220711en.pdf)