

ゲノムコピー数変異解析に基づいた ASD の診断法開発と病態解明

尾崎紀夫

名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学・親と子どもの心療学分野

【研究の背景】

近年のゲノム研究から、頻度の稀なゲノムコピー数変異 (CNV) が自閉スペクトラム症 (ASD) の発症に強く関与することが明らかになりつつある。これまでの研究では SNP アレイを用いた解析が多く、同定可能な CNV は比較的大きなサイズ (>100 kb) なものに限られていた。そのため ASD の遺伝的異質性や分子病態について不明の点が多い。

【目 的】

日本人 ASD 患者を対象に高解像度 CNV 解析を実施し、1) 発症関連 CNV を同定し、2) その患者の表現型の特徴を明らかにする。さらに、3) CNV データから ASD の発症に関わる生物学的パスウェイを同定する。

【方 法】

高解像度アレイ CGH (NimbleGen 720k, Agilent SurePrint G3 400k) を用いて、ASD 患者 1032 名、健常者 1777 名の全ゲノム CNV 解析を実施した。CNV のコールは Nexus Copy Number software v8.0 の Fast Adaptive States Segmentation Technique 2 algorithm を用いて実施した。CNV データの quality control を経て、最終的に被験者全体で頻度 1% 以下の稀な CNV (>10 kb) を抽出した。American College of Medical Genetics のガイドラインの基準に従い、発症関連 CNV を同定した。表現型解析は、発症関連 CNV をもつ ASD 患者を対象に臨床情報の収集を実施した。生物学的パスウェイの同定では、Gene ontology の遺伝子セットに基づいて遺伝子セット解析を実施した。ロジスティック回帰分析を用いて、患者と健常者間の CNV 数と CNV サイズの違いを補正したうえで、患者 CNV が健常者 CNV と比較して有意に集積する遺伝子セットを探索した。

【結 果】

日本人 ASD 患者 1032 名中 87 名 (8.4%)、健常者 1777 名中 61 名 (3.4%) において発症関連 CNV を同定し、患者で有意に頻度が高かった (オッズ比 2.59、 $P=1.8 \times 10^{-8}$)。個々の CNV では、22q11.2 重複 (22q11.2 欠失症候群と同じゲノム領域) が ASD と有意な関連を示した ($P=0.028$)。発症関連 CNV をもつ患者は、知的能力障害、ADHD、てんかん、気分障害などの併存疾患を高い頻度で認め、特に知的能力障害は発症関連 CNV と有意な関連を示した (オッズ比 2.22、 $P=0.0058$)。遺伝子セット解析では、84 の遺伝子セットに患者 CNV の有意な集積を認め、そのうち 40 遺伝子セットは生物学的妥当性を有するものだった。この 40 セットは、15 の生物学的パスウェイのいずれかに分類された (synapse, axon, cell adhesion, channel, cell cycle regulation, mRNA maturation, epigenetic regulation, small GTPase signaling, protein phosphorylation, oxidative stress response, mitochondria, genomic integrity, behavior, digestive system, neuron differentiation)。

【考 察】

高解像度 CNV 解析から約 8% で発症関連 CNV を同定したことから、本検査が診断に有用である可能性が示唆された。一方、同定した発症関連 CNV は他の神経発達症・精神障害との関連が報告されており、また ASD 患者でも他の神経発達

症・精神障害の併存を高い頻度で認めたことから、CNV の多面発現性 (variable expressivity) も確認した。生物学的パスウェイでは、神経発達に直接関連するもの (シナプス、軸索) に加え、酸化ストレス応答、ゲノム安定性、ミトコンドリア等の病態への関与が示唆された。また我々が以前実施した統合失調症 CNV データ¹⁾ と比較した結果、発症関連 CNV と生物学的パスウェイに関して、両疾患の重複は大きいことが明らかになった。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究から、CNV 解析が ASD の診断に有益であることが示唆された。また ASD の病態には多様な生物学的パスウェイが関与し、統合失調症との重複が大きいことも確認され、分子病態や疾患分類に新たな知見をもたらした。

【参考・引用文献】

1. Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Shiino T, Yoshimi A, Kimura H, Takasaki Y, Wang C, Xing J, Ishizuka K, Oya-Ito T, Nakamura Y, Arioka Y, Maeda T, Yamamoto M, Yoshida M, Noma H, Hamada S, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Iritani S, Yamamoto T, Miyashita M, Kobori A, Arai M, Itokawa M, Cheng MC, Chuang YA, Chen CH, Suzuki M, Takahashi T, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Nunokawa A, Someya T, Ikeda M, Toyota T, Yoshikawa T, Numata S, Ohmori T, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, Ozaki N. High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Mol Psychiatry*. 2017 Mar; 22(3):430-440.