

## 自閉スペクトラム症 (ASD) 多発家系のエキソーム 解析 : ASD 間で共有する変異同定

尾崎紀夫

名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野

### 【研究の背景】

近年、ゲノム解析機器及び解析技術の進展に伴い、自閉スペクトラム症 (ASD) の発症に強く関わる一塩基置換 (Single Nucleotide Variants: SNV) やコピー数変異 (Copy Number Variation: CNV) を、全ゲノム領域にわたり探索する研究が活発に行われている。しかし従来の ASD のゲノム解析は、本人と両親を対象としたトリオ解析による *de novo* 変異の探索が主で、同一家系内の ASD 間で共有される変異に関しては評価対象になっていないことが多い。

### 【目 的】

ASD 多発家系の HiSeq2000 を用いたエキソーム解析により、従来評価対象になっていない ASD 間で共有する発症関連ゲノム変異を探索・同定し、診断法開発、分子病態解明、および治療薬開発に繋げることを目的とする。

### 【方 法】

ASD 多発家系内で発症に強く関連する変異を同定するために、1) 日本人 ASD と健常対象者のエキソームデータを用いたケースコントロール解析 (ASD266 名、健常対照者 299 名)、2) 1) により同定された ASD 発症関連ゲノム変異に関して ASD 多発家系内 (ASD 多発 17 家系 71 名に対してエキソーム解析を実施) における連鎖状況の評価、を実施した。

### 【結 果】

1) ASD ケースコントロール研究により、脆弱 X 症候群の原因遺伝子である FMR1 遺伝子がコードする FMRP (RNA 結合蛋白質) が標的とする遺伝子群 (FMRP 関連遺伝子群) に存在し、かつまた頻度が 1%未満の機能喪失変異 (LOF 変異) の数が、健常対照者より統計学的に優位に多く存在することが判明した ( $p$ -value = 0.01)。2) 1) で同定した FMRP 関連遺伝子群の LOF 変異のうち、WDR6 が ASD 多発家系内において、ASD 間で共有されていることが判明した。

### 【考 察】

WDR6 は、機能の詳細は未だ不明だが、細胞発達に関与する WD repeat ファミリーの 1 種であり、脳神経系での発現が確認されており、神経発達症である ASD 病態との関連が示唆される。今後、サンプルサイズの拡大、及び LOF 変異だけでなくミスセンス変異に関する検討、さらに今回用いた HiSeq2000 のような Short read シークエンサでは捉えられない構造多型等も対象とすることが可能な Long read シークエンサを用いた解析、などを予定している。

**【臨床的意義・臨床への貢献度】**

脆弱 X 症候群の患者は高率に ASD を並存していること、さらに *de novo* 変異の探索でも FMRP 関連遺伝子群が抽出されており、今後同定されたゲノム変異の生物学的機能解析を通じて、ASD の分子病態解明や病態に基づく治療ターゲット分子の同定につなげたい。