

## 臨床表現型予測法開発に向けた自閉スペクトラム症の統合的ゲノム解析

木村大樹

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】

自閉スペクトラム症 (ASD) は双生児研究から遺伝率が 80%程度と推定され、ASD の病態解明や新規診断法・治療法開発を企図したゲノム解析が世界的に進んでいる。ASD 発症に関与するゲノム変異として、1) Rare variants: 染色体上の大規模領域のコピー数の多型であるコピー数変異 (Copy number variant: CNV) や一塩基変異 (Single Nucleotide Variant: SNV) と、2) Common variants: ゲノムワイド関連解析 (Genome wide association study: GWAS) にて同定される一塩基多型 (Single Nucleotide polymorphism: SNP) などが挙げられる。従来の ASD のゲノム解析では、主に前者の Rare variants の探索が実施されており、申請者もこれまで、国内最大規模の ASD サンプルを用いて、全ゲノム CNV 解析 (以下 CNV 解析) やエクソーム解析 (Whole exome sequencing: WES) を実施し、ASD の病態解明に繋げてきた (Kimura et al. Transl psychiatry 2022)。しかし、全ゲノム解析技術を用いても、ASD 発症に関与しうる Rare variants の同定は、せいぜい 20%程度の症例でされるにすぎず、多くの ASD 患者の原因が説明できない。さらに、同一の Rare variants を有しても臨床症状が一樣でなく、「Rare と Common variants の統合的理解」が ASD 研究の重要な課題となっている。

### 【目 的】

Psychiatric Genomics Consortium (PGC) を初めとする国際コンソーシアムが発展し、各種精神疾患・精神症状に関して GWAS によって同定される SNPs の総体を計算することで得られるポリジェニックリスクスコア (PRS) の算定が可能となった。申請者は、所属する名古屋大学精神科にて、国内最大規模 (約 1000 名) での ASD の GWAS データと WES データを用いて、ASD の新規診断法・治療選択補助法の開発を目指し、Rare と Common variants の統合解析を実施した。

### 【方 法】

ASD の統合解析を、以下のように実施する。1) Rare variants 解析が実施済みかつ詳細な臨床情報が取得可能な ASD サンプルを抽出し、GWAS データを取得する。その後、ASD-PRS、SCZ-PRS など、各種精神疾患・臨床症状の PRS を算出し、臨床症状を予測するレーダーチャートを作成する。2) PRS による予測と実臨床における精神症状との乖離が強い場合には、Rare variants の探索を実施し、臨床症状に強い影響力を持つ Rare variants を同定する。

### 【結 果】

ASD 患者の Genotyping データに加えて、健常対象者約 10000 名の genotyping データを取得。その後、Quality check の後に imputation を実施し、全ゲノム関連解析 (GWAS) を実施した。現段階では、統計学的に優位な ASD 関連ゲノム座位は同定されていない。さらに ASD 関連表現型との相関を評価するために、PGC の欧米人 ASD の GWAS データを Discovery として PRScsx を実施し、我々の ASD genotyping データを Target サンプルとして ASD-PRS を算出した。また、Rare と Common variants の統合解析を実施するために、ASD457 名の Exome データを解析し、ASD に強い影響を持ちうる頻度の低い Rare variants の抽出を実施した。

## 【考 察】

現段階では、統計学的優位な ASD 関連座位や、PRS と ASD 関連表現型との関連は見出されていない。その理由として、サンプル数が欧米の研究のサンプル数と比して少ないことが挙げられるが、日本人と欧米人の ASD の遺伝的特徴が異なる可能性が考えられ、今後は日本人と欧米人の ASD の遺伝的構造 (Genomic structural equation model:GSEM) の相違を検討することも有用であろう(参考・引用文献)。ASD の Exome データから抽出される Rare variants を有する ASD 患者における各種 PRS の意義の検討も有用と考えられる。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

ASD 患者のゲノム解析結果に基づいて、各種表現型 PRS 算出や ASD に強い影響を与える Rare variants の抽出を実施し、各患者の臨床表現型を予測するレーダーチャートを作成し、実臨床における精神症状・治療反応性(予後や向精神薬使用状況を確認)との関係性を評価している。本研究を通じて、ASD 患者の個別の症候論・治療反応性の予測可能性が開け、ひいては ASD 診断の層別化、さらには将来の臨床医の処方行動に指針を与える情報となることが期待される。

## 【参考・引用文献】

Kimura H, Nagasaki Y, Furukawa S, Ogawa S, Saito T, Terao C, Iwata N, Ikeda M. Genomic architecture of bipolar disorder in Japan: Insights from genomic structural equation modeling. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2025 Oct 4 doi:10.1111/pcn.13906. Online ahead of print.