

2020年2月8日

## 遺伝子解析により、自閉スペクトラム症の遺伝的リスクと神経発達の関連が明らかに

### <概要>

浜松医科大学子どもこころの発達研究センターの高橋長秀特任准教授らは、2007年より浜松母と子の出生コホート（HBC Study）の一環として行われた遺伝子解析によって、自閉スペクトラム症と関連する遺伝子の変化を有する子どもでは、1歳6ヶ月の時点で特定の領域の神経発達に遅れが見られることを見出しました。

成果は国際的に権威の高い英文誌である JAMA のオンライン版として 2018 年に創刊された「JAMA Network Open」に、[日本時間 2月8日（土）午前1時に公表されました。](#)

### <研究の背景>

#### 社会的背景 「自閉スペクトラム症の増加と認知の高まり」

自閉スペクトラム症や注意欠如多動症（ADHD）などの神経発達症（発達障害）を抱える子どもの数は増加の一方を辿っており、平成 25 年の厚生労働省障害者対策総合研究によって、就学前幼児が自閉スペクトラム症を有する割合は従来の報告（約 1%）よりも高く、3.5%に達することが報告されました。テレビなどでも神経発達症について特集が組まれることも増え、社会的な関心と認知が高まっています。

#### 科学的背景「自閉スペクトラム症の発症に関連する遺伝子と神経発達の関連が明らかでない」

一方で、自閉スペクトラム症の発症には、様々な環境要因と遺伝子の変化が関連していることが明らかになって来ています。この遺伝子の変化には、非常に稀なものと頻度の高いものの2種類があり、大部分の自閉スペクトラム症の方では、頻度の高い遺伝子の変化が複数組み合わさって発症に関わっているのではと考えられています。しかし、これらの頻度の高い遺伝子の変化が幼少期の神経発達に与える影響については明らかになっていませんでした。

### <本研究のあらまし>

全ゲノム遺伝子解析を行い、自閉スペクトラム症の発症リスクと関連する遺伝子の変化と自閉スペクトラム症の特性の強さ、および生後1年6ヶ月時点での神経発達との関連について、解析を行いました。

欧米人を対象とした先行研究を基に、876人の参加者の方の約650万箇所の遺伝子の変化を調べ、自閉スペクトラム症に関連する遺伝子の変化の数と効果の大きさを考慮して、ポリジェニックリスクスコアと呼ばれる“遺伝的リスク”を算出しました。自閉スペクトラム症の傾向については、世界的に広く自閉スペクトラム症の程度をはかるために使われている Autistic Diagnostic Observation Schedule-2 (ADOS-2) を使用しました。1歳6ヶ月時点での神経発達については、Mullen Scale of Composite for Early Learning (MSEL) と呼ばれる評価スケールを使用して、粗大運動、微細運動、受容言語、表出言語、視覚受容の5つの領域の発達を評価しました。

## <研究の成果>

### ①自閉スペクトラム症の発症リスクを高める遺伝子の変化を多く持っている、自閉スペクトラム症の特性が強くなる

前述のポリジェニックスコアを用いて、ADOS-2で測定した自閉スペクトラム症傾向との関連を解析すると、ポリジェニックスコアが高いと、自閉スペクトラム症傾向、特に社会的コミュニケーションの苦手さが強くなることが分かりました。一方で、自閉スペクトラム症のもう一つの特徴であるこだわりの強さについては、関連は見られたものの、社会的コミュニケーションに比べると弱い関連にとどまりました。

### ②自閉スペクトラム症の発症リスクを高める遺伝子の変化を多く持っている、1歳6ヶ月時点での特定の領域の発達の遅れが見られる

次に、私たちはポリジェニックスコアとMSELの5つの項目について関連を解析しました。その結果、ポリジェニックスコアが高いと粗大運動と受容言語の二つの領域の発達が遅れることを見出しました。

## <まとめと今後の展開>

海外の先行研究で同定された自閉スペクトラム症の遺伝的リスクを持っていると、日本人の一般集団でも、自閉スペクトラム症の特性を持ちやすく、またこれらの遺伝的リスクは1歳6カ月の時点での、特定の粗大運動と受容運動の遅れと関連していることが明らかになりました。

今後、これらの結果が1歳6カ月検診などに反映され、より早期に自閉スペクトラム症を発症する可能性のある子どもに対して、介入を行うことで、良好な社会適応を目指すことが可能になると考えられます。

## <発表雑誌>

JAMA Network Open 2020;3(2):e1921644.

doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.21644

## <論文タイトル>

Association of Genetic Risks With Autism Spectrum Disorder and Early Neurodevelopmental Delays Among Children Without Intellectual Disability

## <著者>

Nagahide Takahashi, MD, PhD; Taeko Harada, PhD; Tomoko Nishimura, PhD; Akemi Okumura, PhD; Damee Choi, PhD; Toshiki Iwabuchi, PhD; Hitoshi Kuwabara, MD, PhD; Shu Takagai, MD, PhD; Yoko Nomura, MPH, PhD; Nori Takei, MD, PhD, MSc; Kenji J. Tsuchiya, MD, PhD  
(高橋長秀、原田妙子、西村倫子、奥村明美、崔多美、岩淵俊樹、桑原斎、野村容子、武井教使、土屋賢治)

## <研究支援>

本研究は下記の日本学術振興会科学研究費補助金の支援により実施した成果です。

基盤B：土屋賢治

## <本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター  
(〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1)

連絡担当：特任准教授 高橋長秀

Tel: 053-435-2331

E-mail: n-taka@hama-med.ac.jp