

## 自閉症に関連する 遺伝子異常を発見

病因解明や早期診断の手掛かりに

2007年3月23日プレスリリース

——「自閉症」はどんな疾患ですか。

**古市**：3歳までに発症する精神疾患で、人口1000人に1人以上の割合で発症し、男女比は4対1であることが知られています。自閉症の患者さんには、言葉の発達が遅れたり、対人関係がうまくできないなどの特徴が見られます。残念ながら、その発症のメカニズムはまだ分かっていません。最近では、原因は脳の発達障害で、遺伝子の異常が関与していると考えられています。例えば、一卵性双生児では1人が発症するともう1人は70～90%の確率で発症、一方、二卵性双生児では0～10%程度というデータがあります。

——今回の成果のポイントを教えてください。

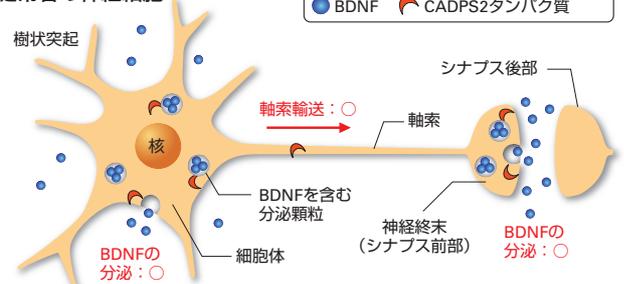
**定方**：私たちはこれまでに、「CADPS2タンパク質」と、神経回路形成や記憶・学習機能を調節する「脳由来神経栄養因子(BDNF)」の関係を調べてきました。今回、CADPS2遺伝子を欠損させたマウスをつくり、その行動を調べました。すると、そのマウスは自閉症の症状によく似た行動を示しました。また、その小脳では自閉症に特有の形態異常が見られ、BDNFの分泌が著しく減少していました。さらに、自閉症の患者さんに協力していただき、CADPS2遺伝子の発現を解析したところ、遺伝子から転写されるRNAの一部が抜け落ちているケースが見つかりました。この欠損型CADPS2遺伝子について調べたところ、この遺伝子がBDNFの分泌パターンに異常を引き起こし、その結果、神経ネットワークが正常に形成されなくなる可能性が示唆されました(図)。

——自閉症の原因遺伝子として今まで分かっていた遺伝子がありますか。

**古市**：四つほどありましたが、発症頻度が1%以下と非常に低かったり、ヒトで指摘された遺伝子とその欠損マウスでは自閉症のような行動を示さなかったりという状況でした。ヒトでもマウスでも関連性が示唆でき、16人中4人という高い割合でCADPS2遺伝子の異常が確認されたことが、重要なポイントです。

1988年公開の映画、『レインマン』でダスティン・ホフマンが好演したことで知られる「自閉症」。人口1000人当たり1人以上の割合で発症する珍しくない疾患だが、いまだにその発症メカニズムや治療法は分かっていない。今回、自閉症の発症に遺伝子「CADPS2」が関連していることを発見した。CADPS2遺伝子の欠損したマウスを作製し解析したところ、神経回路形成や記憶・学習機能を調節するタンパク質「脳由来神経栄養因子(BDNF)」の分泌が著しく減少していることが分かり、しかもそのマウスの行動は、自閉症に見られるような特徴を持っていた。さらに、自閉症患者でもCADPS2遺伝子に異常があることが分かった。この成果について、理研脳科学総合研究センター 分子神経形成研究チームの定方哲史ただかたてつし基礎科学特別研究員と古市貞一チームリーダーに聞いた。

健全者の神経細胞



CADPS2タンパク質はBDNFを含む分泌顆粒に結合し、BDNFの分泌を促進することが知られている。正常なCADPS2タンパク質はシナプス前部に運ばれ、BDNFはシナプスで分泌される。

異常なCADPS2タンパク質を発現している神経細胞

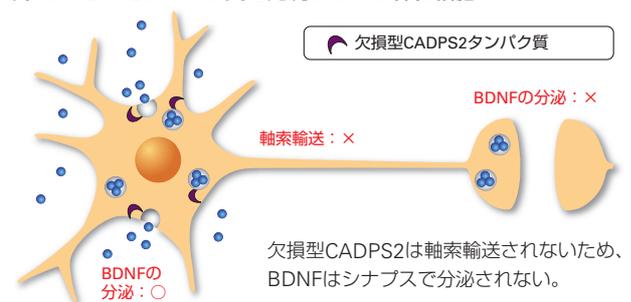


図 CADPS2タンパク質とBDNF分泌の関係

——今後、どのような応用が考えられますか。

**古市**：CADPS2遺伝子の異常を検出することで、自閉症の早期診断が可能になります。自閉症は今のところ完治できないものの、行動療法などで早期にサポートすることによって病状改善が期待できるため、早期診断はとても重要です。また、現在、自閉症の薬は多動や睡眠障害を抑える対症療法的なものしかありませんが、今回解明した発症メカニズムから、創薬の可能性を探っていこうと考えています。 **R**

※本研究成果は米国の医学誌『Journal of Clinical Investigation』(4月号)に掲載され、日本経済新聞(3/23)、朝日新聞(4/9)などに取り上げられた。