

**【目的】** 自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder: ASD) は有病率の上昇により臨床的にも注目されている神経発達障害の一つで、診断基準は現在なお流動的である。今回の診断基準改訂において主症状が二つにカテゴリー化された。一つは社会的コミュニケーションともう一つは限局された反復的な行動であり、この二つが揃って初めて ASD と診断される。しかしながら、全く相互関係のない異なる症状の二つが融合することで疾病が成り立つことは病態学的に未解明である。我々が得た過去の研究結果より、ASD は二つの疾患の合併症であり、それらは遺伝学的要因が決定し、環境要因は症状の重症度に関与するとの仮説を考案した。また先行研究における Genome-Wide Association Study の結果では、欧米人サンプルにアジア人サンプルを含んで解析すると有意差がなくなることから、本研究では、コミュニティベースの日本人サンプルを用いて、特徴的なコピー数異常領域を見出すことを目的とした。

**【方法】** 遺伝学的研究を行うにあたり、コミュニティベースかつ後天的な影響の少ない 5 歳児の健常者 129 (男児:64、女児:65) 名、ASD 患者 67 (男児:43、女児:24) 名の末梢血由来ゲノム DNA を用いて、Affymetrix Genome-Wide Human SNP6.0 キットによる Copy Number Variation (CNV) 解析を行った。サンプルデータは Penn CNV および Partek Genomics Suite7.0 を用いて、隠れマルコフモデルにより Copy Number を推定し、CN=2 以外をコピー数異常領域とした。健常者と比較して ASD 患者群においてコピー数異常が見られた領域は、Chi-squared test により算出し、 $P < 0.05$  で有意差ありと見なした。

**【結果】** 欧米人を対象とした先行研究では、健常者と比較して ASD 患者 1 人あたりのコピー数異常領域の箇所が多いことが報告されていたが、我々の研究では、健常者 37.8 (男児:38.2、女児:37.4) 箇所、ASD 患者 37.4 (男児:38.0、女児:36.8) 箇所と有意差は認められなかった ( $P = 0.466$ )。また、下記に示すようなゲノム領域において ASD 患者で有意にオッズ比が高いコピー数異常領域を検出した。欧米人を対象とした CNV 解析では、いずれの領域も ASD 患者では高い頻度でコピー数異常があることが報告されており、日本人においても共通のコピー数異常領域があることが明らかになった。先行研究の場合オッズ比が 1.2~1.6 と小さいが、日本人を対象とした本研究の結果ではオッズ比が 2.0~3.5 と比較的高い値を示したことから、日本人においては ASD 発症により関わるコピー数異常領域であることが示唆された。

#### 日本人 ASD 患者に特徴的なコピー数異常領域

染色体	領域	CNV タイプ	健常者該当者数 (人/129人)	ASD 患者該当者数 (人/67人)	オッズ比	P-value
chr12	q21.31~ q21.33	deletion	11 (8.53%)	15 (22.39%)	2.63	0.013
chr4	q13.2	duplication	8 (6.2%)	12 (17.91%)	2.89	0.02
chr8	p23.1	deletion-duplication	5 (3.88%)	9 (13.43%)	3.47	0.03
chr18	q12.3	deletion-duplication	15 (11.62%)	16 (23.88%)	2.05	0.043