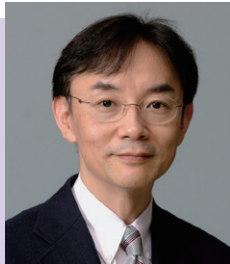


「自閉症スペクトラム障害（ASD）と統合失調症のゲノム解析を起点として、発症因に基づく両疾患の診断体系再編と診断法開発を目指した研究：多面発現的効果を有するゲノムコピー数変異（CNV）に着目して」

Research aiming at redefinition of diagnostic system and development of diagnostic method for pervasive developmental disorder (autistic spectrum disorder: ASD) and schizophrenia based on pathogenesis elucidated by genome analysis: Focusing on copy number variants (CNVs) with pleiotropic effects



尾崎 紀夫

名古屋大学大学院医学系研究科
精神医学・親と子どもの心療学分野
教授，医学博士

1982年名古屋大学医学部医学科卒業。1990年名古屋大学医学部医学博士号取得。1998年藤田保健衛生大学医学部精神医学教室教授。2003年より現職。

OZAKI, Norio, MD, PhD

Professor and Chair, Department of Psychiatry
Nagoya University Graduate School of Medicine

1982 Graduated from Nagoya University School of Medicine.
1990 Degree of Medical Science at Nagoya University School of Medicine.
1998 Professor and Chairman, at department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine.
2003 Professor and Chairman, at department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine.

■ 研究内容

大規模なゲノムコピー数変異（CNV）が神経発達障害の発症に関与することが報告されているが、中でも、広汎性発達障害と統合失調症との関連は再現性の高い所見である。

これらリスク遺伝子変異，1q21.1（欠失），2p16.3（欠失），3q29（欠失），7q36.3（重複），15q13.2（欠失），16p11.2（重複），16p13.11（重複），22q11（欠失）と神経発達障害の関連は明白であるが、同じ変異を有する患者でも症状の組合せや、その程度のばらつきは大きい。また、これら大規模なCNVは多数の遺伝子に影響を与えるため、どの遺伝子（の組合せ）がどの表現型や症状に関連するかを明確化することは困難であり、明確な候補遺伝子の絞り込みには至っていないのが現状である。

一方、神経発達障害患者は大規模CNV以外に、表現型のばらつきに関わる遺伝的修飾因子を有し、それを含めて理解することが神経発達障害の遺伝的基盤の解明を可能にすると考えられる。以上を踏まえ、本研究の目的は、広汎性発達障害と統合失調症の発症リスク遺伝子変異を同定し、細胞あるいは遺伝子改変モデルでの検討を通じて、病因機構を明確化することである。さらに、その結果、病因に基づいた診断体系

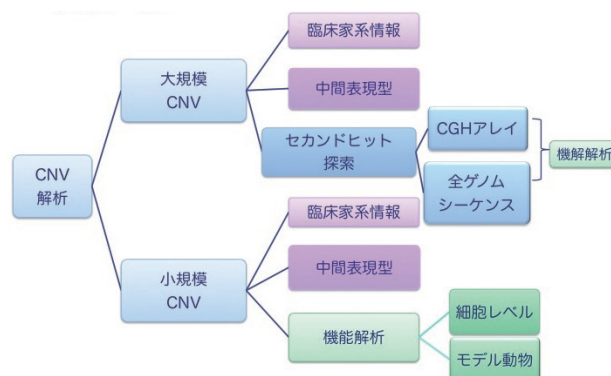
の再編と、診断法の開発を目指すものである。

■ Research works

Several studies reported that large-scale copy number variants (CNVs) in the genome are associated with developmental disorders. The CNVs often affect large numbers of genes and it is challenging to determine which gene or combination of genes is connected to which phenotypic effect and symptom.

Specifically, the association with pervasive developmental disorder and schizophrenia is consistently replicated at: 1q21.1 (deletion), 2p16.3 (deletion), 3q29 (deletion), 7q36.3 (duplication), 15q13.2 (deletion), 16p11.2 (duplication), 16p13.11 (duplication) and 22q11 (deletion). Although these genetic risk variants are clearly associated with psychiatric conditions, the combinations and severity of symptoms vary widely between patients with no apparent genetic basis to such variability, and for most symptoms there is no clear candidate gene.

Our hypothesis is that in each patient with developmental disorder there are genetic modifiers to the main large CNV that cause this variability and that understanding them will allow to determine a genetic basis for the neurodevelopmental symptoms. Our goal is to identify such genetic risk variants and, in collaboration with basic neuroscience laboratories, to characterize the effects of these risk variants in order to reorganize the diagnostic system and develop the diagnostic method.



図：本研究の流れ

Fig. The flowchart of the research.