

## 課題F 「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」

### 1) 研究課題名 (平成 26 年度より変更)

「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」

### 2) 所属機関名 / 氏名

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 尾崎 紀夫

### 3) 目的

本研究は、神経の発達過程の障害で生じる広汎性発達障害と統合失調症の発症に強く関わる稀で大規模な CNV と、臨床的表現型に影響を与える他の遺伝子多型を同定する。さらに、稀で大規模な CNV と他の遺伝子多型がどのようなメカニズムで神経の発達過程に障害を与えるかを、細胞生物学的ならびに遺伝子改変動物の行動解析から明らかにする。広汎性発達障害と統合失調症と診断されている患者の発症メカニズムを比較検証し、分子レベルから診断体系を組み替え、その結果、早期かつ的確な診断検査法の開発に繋げることを企図する。

### 4) 概要

本研究は、広汎性発達障害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す研究である。

現在、精神疾患の診断は、精神症状に基づき、生物学的な病態を反映したものではない結果、診断検査法がなく、適切な治療法の選択、病態に基づいた予防法・治療法の開発に繋げることが困難である。広汎性発達障害においても、早期の治療的介入によって予後改善に繋げる早期診断方法の開発、各患者の特性にあわせた治療的介入を選択・個別化するための診断方法の開発、さらに発症因に基づく診断を元にした個別化予防法・治療法の開発が期待されている。

我々は、統合失調症のゲノム解析によって、発症に強く関与すると想定される稀なゲノムコピー数変異 (CNV) を既に多数同定した。その中には、①欧米から広汎性発達障害と統合失調症の双方にとって強い遺伝的要因として報告された 1q21.1、3q29、15q11.2、16p11.2、22q11.2 領域の大規模な CNV、②神経発達において重要な機能を有する遺伝子に機能的な影響を与える全く新規の CNV が含まれる。

以上を踏まえ、本研究では、臨床表現型に対して多面発現的効果 (pleiotropic effect) を有する CNV を出発点として、広汎性発達障害と統合失調症のゲノム解析により、発症に強く関与する稀な遺伝子変異候補を同定する。この遺伝子変異候補に関して、神経発生・発達の観点から細胞生物学的解析、モデル動物の行動解析を行う。さらに、神経画像、神経病理学的解析を加え、包括的検討により病因関連遺伝子を同定する。研究遂行においては、本プログラムに属する他チームとの連携により実施する。本研究結果から、広汎性発達障害と統合失調症と診断されている患者の発症メカニズムを比較検証し、両疾患の共通点・差異を明確化する。最終的には、分子病

態に基づく精神医学診断体系の組替え、早期かつ的確な診断検査法を開発し、分子病態に基づくパーソナル予防法・治療法の創出へと展開することを企図する。

本研究の成果は、広汎性発達障害と統合失調症に限らず、精神医学診断体系全体の再構築に繋げ、精神疾患全体の診療に寄与することを目指す。

### 5) 実施体制

