

てんかんを伴う自閉症関連遺伝子の同定と解析

山川 和弘 理化学研究所 脳科学総合研究センター 神経遺伝研究チーム

1. イントロダクション INTRODUCTION

てんかんと自閉症: 3割が両疾患を合併



てんかんと自閉症(自閉スペクトラム症)はどちらもおよそ100人に一人の割合で発症するとされる、非常に頻度の高い疾患です。さらに、一卵性双生児での一致率の高さ(70~90%)などから、遺伝的背景の寄与が大きいことも予想されています。

我々は、それぞれの疾患を有する患者さんの約3割が両疾患を合併することから一部に共通の発症基盤を想定し、その分子遺伝学的背景や発症メカニズムについて、多くの患者さんの全ゲノムDNA配列を対象とした解析やマウスモデル解析を行うことで明らかにしていきます。

2. この研究の意義

自閉症原因・関連遺伝子の同定 → 診断法の開発

自閉症発症メカニズムの解明 → 真に有効な治療法の開発

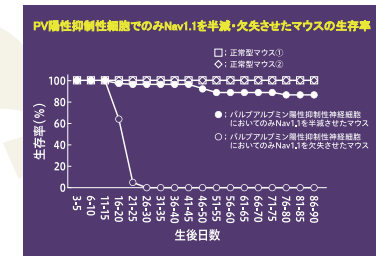
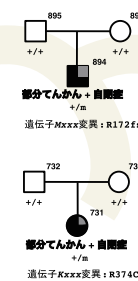
自閉症の全ゲノム解析は世界でも複数の研究室で行われていますが、本研究は、てんかんと合併する自閉症に注目して共通の発症基盤を念頭に研究を進めるという点でユニークです。また、特定の細胞・回路で責任遺伝子を失活させたマウスモデルなどの解析により、細胞・回路レベルでの発症メカニズムの解明につながると期待されます。

本研究による新規の自閉症原因・関連遺伝子や、その責任細胞・回路の同定は、優れた診断法や有効な治療法の開発に役立つと考えられます。

4. これまでにわかったこと RESULTS

てんかん自閉症合併例において、父母に見られず患者さんのみに見られる新生(*de novo*)変異を有する新規遺伝子を10数個同定しました。これらは原因・関連遺伝子の有力な候補です。

パルブアルブミン(PV)陽性抑制性細胞でNav1.1を半減・欠失させたマウスにおいて、てんかん・突然死が再現されました。この結果から、PV陽性細胞がてんかん・突然死における重要な役割を担うことが明らかになりました。



3. 研究方法 METHODS

てんかん自閉症合併例の全ゲノムエクソーム解析

全ゲノムエクソーム解析は2万余りの全ての遺伝子のエクソン(タンパク質をコードする遺伝子領域)の配列を次世代DNAシーケンサーで読取するものです。この方法で、原因・関連遺伝子を同定します。

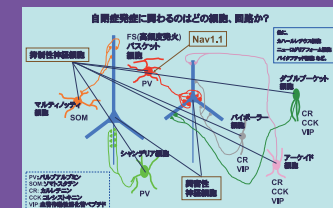


自閉症 / 知能障害を伴う乳児重症ミオクロニーてんかんは、電位依存性ナトリウムチャネル Nav1.1 をコードする SCN1A 遺伝子の機能喪失変異によって引き起こされます。

Scn1a変異導入・特異的細胞ノックアウトマウスを用いた解析

Scn1aナンセンス変異導入マウスや特定の抑制性神経細胞などの限られた細胞群でのみScn1aを欠落させたマウスを利用して、自閉行動をもたらし細胞種、神経回路の解明を目指しています。

5. 今後の展望 FUTURE



今後、私たちは患者さんのDNAの全ゲノム解析により自閉症とてんかんの発症に関わる遺伝子を多く同定することにより、てんかんと自閉症に共通する神経回路/細胞、シナプス、および分子レベルでの発症基盤の解明を目指します。自閉症を合併する乳児重症ミオクロニーてんかんについては自閉症発症のものにもPV陽性抑制性細胞の機能不全が関わっているのか、もしくは、その他の細胞が関わっているのかを今後明らかにし、これらの知見を有効な治療法の開発につなげていきます。