

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07802

研究課題名(和文) 日本語話者における発達性読み書き障害の病因遺伝子解析

研究課題名(英文) Genetic analysis of developmental dyslexia in Japanese speakers

研究代表者

岡 牧郎 (OKA, Makio)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・こころの診療部・部長

研究者番号：60432647

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：日本語話者の発達性読み書き障害(developmental dyslexia: DD)において、病因となる遺伝子変異の有無を調べた。対象はDD児を持つ3家族で、そのうち1家族は同胞11人中にDD5人を擁する大家族であった。その他、定型発達児・者28名を加えて48名にSNPアレイ(Illumina社Infinium Asian Screening Array-24 v1.0)を行った。結果、大家族のDDにおいてはDD児を含む同胞男性7名と母親にXp22.13に存在するNance-Horan Syndrome関連遺伝子(NHS gene)のエクソンとイントロンに数か所SNPsを認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、大家族の同胞男性7名(うちdevelopmental dyslexia: DDを5名含む)と母親に、Nance-Horan syndrome関連遺伝子(NHS gene)に位置するSNPsを数か所認めた。日本語話者のDDの病因遺伝子に関する報告としては本邦初である。なお、我が国でのNHSの症例報告はこれまでになく、また、本研究の対象者の中には過去に海外で報告されたNHS症例と同様の臨床症状を認める者はいなかった。本研究の結果は、DDの病態解明の手掛かりになる可能性がある。今後はNHS geneおよび本研究で認めたSNPsの機能解析を行う必要がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the presence of gene mutations that cause pathogenesis in Japanese speakers with developmental dyslexia (DD). The subjects were 3 families with DD children, one of which was a large family with 5 DD children out of 11 siblings. SNP array (Illumina Infinium Asian Screening Array-24 v1.0) was performed on 48 children including 28 typical developmental children. As a result, in a large family, SNPs in exons and introns, which are genes related to Nance-Horan syndrome (NHS gene) present in Xp22.13, were found in 7 boys of 11 siblings and their mother.

研究分野：小児科学 小児神経学

キーワード：発達性読み書き障害 発達性ディスレクシア 遺伝子解析 神経発達症 発達障害

## 1. 研究開始当初の背景

限局性学習症は発達障害(神経発達症)の代表的疾患であり、発達性読み書き障害(発達性ディスレクシア developmental dyslexia: 以下 DD)はその主要な表現型である。DD の病態生理や関連する認知機能の問題としては、音韻認識障害やそれに伴うデコーディング(仮名文字と音の対応)の障害が中心と考えられ、日本でもこれらの研究や神経機能画像に関する研究を中心に、言語の異なる欧米諸国の研究結果と比較検討されてきた。

DD は家族性集積を示すことがあり、遺伝的要因も強いと考えられる。欧米諸国では主に1990年代からDDの遺伝子研究が行われており、DDの発現に関連する候補遺伝子部位としてDYX1からDYX9が報告されており、候補遺伝子として*DYX1C1*, *DCDC2*, *KIAA0319*, *ROBO1*などが報告されている。また、遺伝子操作されたマウスの研究では、これらの遺伝子変異の一部が神経細胞遊走障害に関連しており、大脳皮質の層構造に異常配列をきたすことがDDの発現に関与するのではないかと考えられている。それに比べて、日本語話者のDDの病因遺伝子変異に関する研究は、Sugitaらの報告(Int Med J 2011)以外に存在しない。なお、Sugitaらは*DYX1C1*における3つのSNPsについて報告しているが、対象患者は少なく、*DYX1C1*遺伝子変異の有無とDDには統計学的有意差は得られなかった。このように、現在に至るまで日本語話者におけるDDの病因遺伝子変異は解明されていない。

## 2. 研究の目的

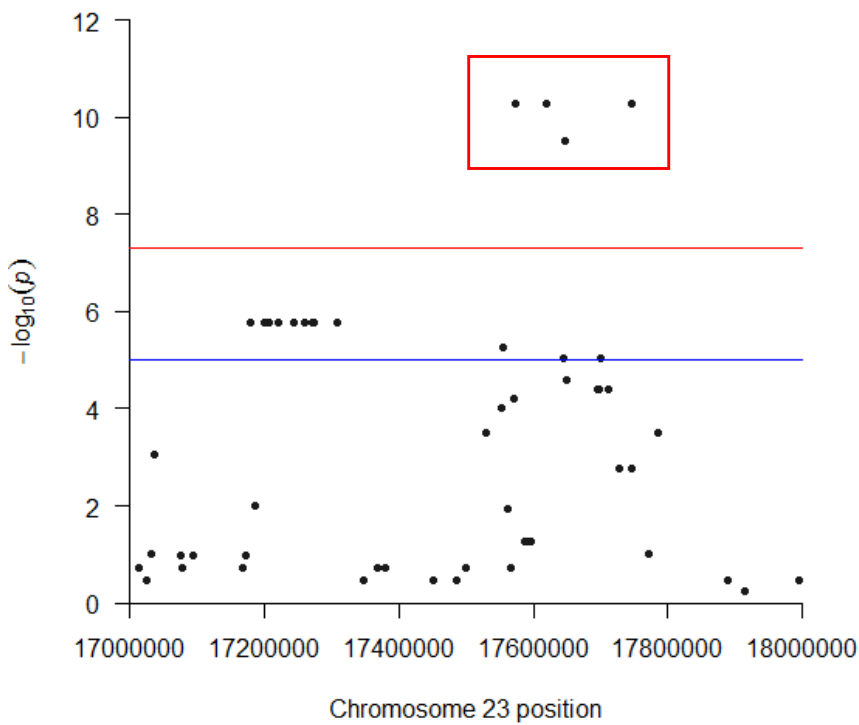
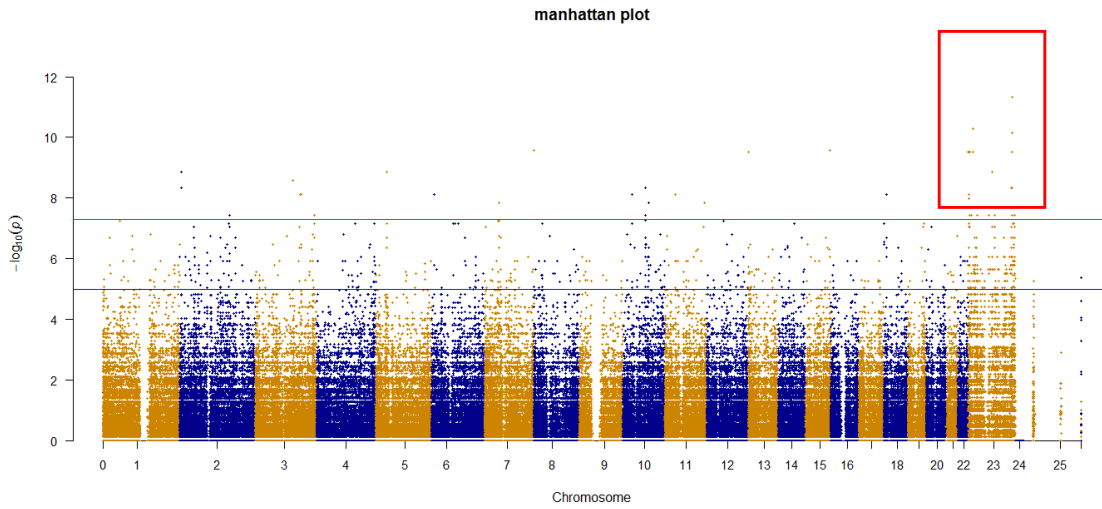
本研究では、日本語話者のDD患者においても、言語の異なる欧米諸国で報告された候補遺伝子(*DYX1C1*, *DCDC2*, *KIAA0319*, *ROBO1*など)と同様の変異がみられるかどうか、また、日本語話者のDD患者に特有の遺伝子変異が存在するかどうかを確認したい。この研究は我が国で初の試みと言える。また、遺伝子変異の有無により、DDの臨床像がどのように異なるのかを症例により比較検討する。これらはDDの病態解明の手掛かりになる。

## 3. 研究の方法

DDに関連した遺伝子変異の有無を調べるべく、口腔粘膜から採取した検体からDNAを抽出し、SNPアレイ(Illumina社 Infinium Asian Screening Array-24 v1.0)を行った。対象はDD児を持つ3家族、計20名であり、そのうち1家族は同胞11名(男性7名)とその両親で、DD5名の男性を擁する濃厚な家族歴を持つ大家族であった。その他の家族はDDの同胞2名とその両親、DDの同胞1名とその両親であった。その他、コントロール群として定型発達児・者28名を加えた計48名についてSNPアレイを行った。なお本研究は岡山大学研究倫理委員会の申請を得て行った。

## 4. 研究成果

大家族においては、DD児5名を含む同胞男性7名と母親にXp22.13に存在するNance-Horan syndrome 関連遺伝子(NHS 遺伝子)に位置するSNPsを数か所認め(rs145977627, rs149244552など)、定型発達児・者の結果と統計学的有意差を認めた。この報告は本邦初である。日本におけるNHSの報告はなく、家族内に海外で報告されたNHSの臨床所見を満たす者はいなかった。この遺伝子変異とDDとの関連、NHS遺伝子の機能解析については現在検討中である。他の2家族においては有意なSNPsは認めなかった。また、既知の報告の*DYX1C1*, *DCDC2*, *KIAA0319*, *ROBO1*に位置するSNPsは認めなかった。



gene	chromosome	position	SNP ID	p
NHS exon	23	17745771	rs145977627	5.21E-11
NHS exon	23	17745057	rs149244552	5.21E-11
NHS intron	23	17648165	rs16980660	3.13E-10
NHS intron	23	17619377	rs16980652	5.21E-11
NHS intron	23	17572526	rs190617879	5.21E-11

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 岡 牧郎	4. 巻 84
2. 論文標題 学業不振	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児科診療	6. 最初と最後の頁 104,107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 岡 牧郎	4. 巻 36
2. 論文標題 発達性学習症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 18,19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 岡 牧郎	4. 巻 50
2. 論文標題 限局性学習症-SLDの評価・診断	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 総合リハビリテーション	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 滝川 一廣、杉山 登志郎、田中 康雄、村上 伸治、土屋 賢治編、岡 牧郎 他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 日本評論社	5. 総ページ数 120
3. 書名 そだちの科学 37号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	宮崎 育子  (MIYAZAKI Ikuko)  (40335633)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・講師    (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------