

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10308

研究課題名(和文) ASD独立症状の重症度を規定する遺伝子x環境相互作用の解明：欧州との2国間比較

研究課題名(英文) Analysis of the genetic basis of the symptomatic severity of hypersensitivity in people with ASD by international comparison

研究代表者

篠原 一之 (SHINOHARA, Kazuyuki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：30226154

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、日本人とイタリア人を対象とした国際比較研究により、自閉スペクトラム症の遺伝的・環境的リスク因子を解明する。日本と、共同研究先のイタリアにてデータ収集を実施した。日本とイタリアでは、それぞれ自閉症スペクトラム児童から、感覚過敏に関連した遺伝子解析のための口腔内細胞のサンプル収集、感覚過敏についての質問紙調査を行った。日本では研究対象の参加者集めが困難な状況であり、参加者数が研究計画の人数に満たなかったが、イタリアでは分析可能な人数のデータを収集できた。データ解析は今年度中にできなかったため、引き続き来年度に実施する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、ASDの「発症」ではなく「重症度」を規定する環境・遺伝的因子(研究ターゲットの独創性)を解明することにつながる。また、単一民族内における均質な集団を対処としていた従来研究と異なり、国際比較研究により、ASD独立症状発現における「遺伝x環境相互作用」を包括的に明らかにすることができ、ASDを包括的に理解することができるようになる。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we will clarify the genetic and environmental risk factors for autism spectrum disorder through an international comparative study of Japanese and Italians. Data was collected in Japan and in Italy, a joint research institution. In both country, a collection of oral cells for gene analysis related to hyperesthesia and a questionnaire survey were conducted from participants with autism spectrum disorder. In Japan, it was difficult to recruit participants for the research, and the number of people who participated in the study was less than the number set in the research plan. However, in Italy, it was possible to collect data that could be analyzed. Data analysis could not be done during the current fiscal year, so we plan to continue the next fiscal year.

研究分野：精神医学

キーワード：ASD 国際研究 遺伝子 環境要因

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。



関連する遺伝的因子が存在し、それらのレベルに応じて、各独立症状に対応する脳機能障害の重症度（中間表現型）が規定される。さらに、脳機能障害の重症度に応じて、行動表現型として観察される ASD 独立症状重症度（行動表現型）が決定される。

仮説(2)：ASD 独立症状重症度を規定する遺伝的因子の中には、環境との相互作用によりその影響が発現するものがある。当該因子の ASD 独立症状重症度に対する影響は、化学的環境・文化的環境に依存して発現様態が異なる。

研究代表者らの知見に基づき、ASD 独立症状重症度を規定する遺伝的因子として、以下の候補因子を想定している。

#### 遺伝的因子 . 遺伝子多型

申請者等は、小児自閉症評定尺度（CARS）を用いて ASD の独立症状別重症度評価を行い、各重症度と遺伝子多型の関連性を調べた。その結果、内分泌かく乱物質受容体関連遺伝子 ARNT の多型(Fujisawa et al.2016)、及び、エストロゲン受容体遺伝子 ESR1 の多型(Doi et al,2018)は独立症状 の重症度に、ESR2 の多型(Doi et al, 2018)が独立症状 の重症度に特異的に関連していることを明らかにした。以上を鑑みると、内分泌機能関連遺伝子多型及び神経伝達関連遺伝子多型が、各 ASD 独立症状重症度に関連する可能性が高い。

#### 遺伝的因子 . DNA メチル化（環境によるゲノム遺伝子の修飾）

テストステロンが DNA 脱メチル化を促進することが報告されている(Auger et al., 2011)。胎児期の脳性分化と ASD 症状が関連すること(Baron-Cohen, 2002)を鑑みると、性腺ホルモン曝露が、DNA メチル化・脱メチル化を制御することで、各 ASD 独立症状重症度に関与する可能性が考えられる。最近、我々も臍帯血中において、テストステロン濃度に相関して DNA 脱メチル化される候補遺伝子を見つけている(未発表)。

## 2 . 研究の目的

自閉症スペクトラム障害(ASD)診断基準は、様々な非定型的行動を含んでおり、これら非定型的行動の重症度は、相互に独立に変動することが知られている。したがって、ASD の病因解明においては、従来型の疾患対照研究ではなく、ASD にみられる個々の非定型的行動 = ASD 独立症状の重症度と関連する原因探索アプローチが有効であると考えられる。また、ASD の発症には環境因子が大きく関わっていることが報告されている。これらを踏まえ、本研究では、ASD 中規模集団を対象とした国際（日伊）比較研究により、4 つの主要な ASD 独立症状（社会的・情緒的行動障害、認知的柔軟性障害、注意制御能力障害、感覚情報処理障害）の重症度を規定する環境・遺伝的因子と、両因子間の相互作用を解明する。さらに、非侵襲的脳機能計測を併用し、環境・遺伝的因子が各 ASD 独立症状に影響を与える神経学的機序を解明する。以上の結果を基に、ASD 独立症状重症度に着目した新規 ASD 病因解明アプローチの基盤的知見を確立することが、本研究の目的である。

## 3 . 研究の方法

本研究では、以下の 2 つの研究を実施することで、ASD 独立症状重症度を規定する環境的・遺伝的因子とその作用機序を、「遺伝 x 環境」相互作用を含めた包括的な視座から解明する。また、両因子が ASD 独立症状重症度に影響を与える脳科学的機序を解明する。

### 研究(1)：2 国間比較研究

当教室は、トレント大学心理脳科学学部(伊)とは、4 年にわたる教員や大学院生の交換留学によって、共同研究を行ってきており、多くの成果を報告してきている。本研究では、トレ

ント大学と共同で、日本・イタリアの小児 ASD 患者大規模集団を対象に、計測 a) 行動学的 ASD 独立症状重症度（行動表現型）評価、計測 b) 遺伝的因子解析、計測 c) 環境因子計測を実施し、ASD 独立症状重症度に対する環境・遺伝的因子、及び、両因子間の相互作用の影響を検証する。

#### 研究(2)：非侵襲的脳機能計測研究

日本の小児 ASD 患者（研究(1)の研究対象者からランダムに抽出）を対象に、非侵襲的脳機能計測を実施し、環境・遺伝的因子が ASD 独立症状重症度に影響を与える脳科学的機序を検証する。

#### 4．研究成果

本研究では、日本・イタリア 2 国間で使える ASD の行動表現型の重症度評価法を確立した。上記の成果に加えて、イタリアでは、それぞれ自閉症スペクトラム児童から、感覚過敏に関連した遺伝子解析のための口腔内細胞のサンプル収集、感覚過敏についての質問紙調査を行った。データ解析は今年度中にできなかったため、引き続き来年度に実施する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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	岩永 竜一郎  (IWANAGA Ryoichiro)  (40305389)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・教授    (17301)	