

各報道機関文教担当記者 殿

## 自閉スペクトラム症グレーゾーンに関わる 遺伝要因を解析

金沢大学子どもこころの発達研究センターの塩田友果修士研究員(兼 大阪大学大学院連合小児発達学研究科博士課程), 廣澤徹准教授, 横山茂教授, および金沢大学医薬保健研究域医学系精神行動科学の菊知充教授らの研究グループは, 自閉スペクトラム症(ASD)(※1)関連遺伝子の一塩基多型(SNP)(※2)と心理検査・知能検査のデータを解析し, **特定のアレル(対立遺伝子)(※3)を持つ定型発達児は, 特定のアレルを持たない児に比べて自閉的特性が高く, 知能指数が低いことを報告しました。**

ASDのコミュニケーション障がいや特定の物事に対するこだわりに関係するアレルの研究によって, ASD発症と相関するSNPが見出されていました。しかし, ASDの診断基準を満たさない子どもたちにおいても, この関係があるのかどうかは不明でした。本研究グループは, 知的能力の発達に遅れのない定型発達児およびASD児を対象に解析を行いました。その結果, ASD児では定型発達児に比べて特定のアレル頻度が統計学的に有意に高だけでなく, 定型発達児においてもこのアレルの有無によって自閉的特性および知能指数に有意な差があることが認められました。

**これらの知見は将来, 診断閾下ASDの検出に役立つ可能性があり, ASDの診断基準を満たさないけれどもコミュニケーションが困難な子どもの理解と早期支援につながることを期待されます。**

本研究成果は, 2021年12月14日に米国の科学雑誌『PLOS ONE』のオンライン版に掲載されました。

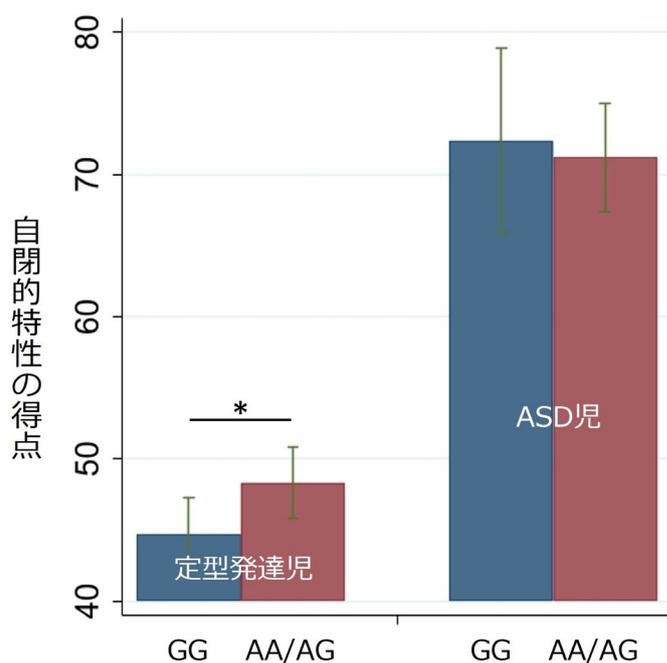
## 【研究の背景】

ASD の診断基準は満たさないものの、他者の思考や感情を理解できず、コミュニケーションに困難を抱えやすい群は診断閾下 ASD と呼ばれます。幼少期から自閉的特性が認められ、定型発達群に比べて就学後にいじめや不適応行動、不登校などの問題を抱えやすいことが過去の研究で示されていましたが、ASD と同様に、今のところ診断閾下 ASD を検出する生物学的指標は存在しません。ASD の発症には遺伝要因が関与し、なかでもシナプス接着因子コンタクチン関連タンパク質様タンパク質 2 (contactin-associated protein-like 2; CNTNAP2)(※4)の SNP は ASD との関連が多く報告されています。しかしこれまでの研究は ASD 児や成人の定型発達者を対象としており、定型発達児を対象とした場合で、CNTNAP2 遺伝子の特定のアレルの有無が診断閾下の自閉的特性および知能に関連しているかどうかは不明でした。

そこで、今回われわれの研究グループは、ASD 児および定型発達児を対象に CNTNAP2 遺伝子の SNP と自閉的特性、知能の関連性を調べました。

## 【研究成果の概要】

知的能力の発達に遅れのない 3～8 歳の日本人の子ども 124 名（うち ASD 児 67 名、定型発達児 57 名）を対象に CNTNAP2 遺伝子のアレル頻度 (SNP rs2710102)、自閉的特性および知能指数の関連を解析しました。その結果、ASD 児は定型発達児に比べて、遺伝子型として AA 型が多いという統計学的な差がみられました。さらに、定型発達児においても、A-アレルを持つ児 (AA 型および AG 型) は、持たない児 (GG 型) に比べて自閉的特性が強く、心理テストで評価された知能の指数が低いことを見出しました。これらの結果は、CNTNAP2 遺伝子のアレル頻度が ASD 児のみならず、診断閾下 ASD に関連していることを示唆します。



### 【今後の展開】

本研究で見られた特定のアレルと自閉的特性との関連は、診断閾下 ASD を検出するための生物学的指標の一つとなる可能性があります。一方で、多様な症状を持つ診断閾下 ASD を理解するためには、遺伝情報に加えて脳に起こっている変化を明らかにする必要があります。そこで、本研究で得られた知見に幼児用脳磁計による脳機能画像を組み合わせ、早期発見に繋がる指標の確立を目指しています。診断閾下 ASD を発達早期に検出し、支援していくことによって、将来の学校や社会における適応を改善していくことが考えられます。

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の研究成果展開事業「センター・オブ・イノベーション（COI）プログラム」の支援を受けて実施されました。

### 【掲載論文】

雑誌名：PLOS ONE

論文名：A common variant of *CNTNAP2* is associated with sub-threshold autistic traits and intellectual disability (*CNTNAP2* のコモンバリエントは診断閾下 ASD の自閉的特性と知能指数の問題に関連する)

著者名：Yuka Shiota<sup>1,2</sup>, Tetsu Hirose<sup>1,2,3</sup>, Shigeru Yokoyama<sup>1,2</sup>, Mitsuru Kikuchi<sup>1,2,3</sup>, et al.  
(塩田友果<sup>1,2</sup>, 廣澤徹<sup>1,2,3</sup>, 横山茂<sup>1,2</sup>, 菊知充<sup>1,2,3</sup>, 他)

所属：1. 大阪大学大学院連合小児発達学研究所  
2. 金沢大学子どもこころの発達研究センター  
3. 金沢大学医薬保健研究域医学系精神行動科学

掲載日時：2021年12月14日午前4時（日本時間）にオンライン版に掲載

DOI：10.1371/journal.pone.0260548. eCollection 2021.

### 【用語解説】

※1 自閉スペクトラム症（ASD）

社会的相互作用、コミュニケーション、想像力などの面で通常のヒトと異なった発達を示す、神経発達症のひとつです。自閉スペクトラム症を持つ人の多くに知的障がいも併存することがあります。

## ※2 一塩基多型 (SNP)

DNA の中のある 1 塩基が別の塩基に置き換えられて生じた多様性 (バリエーション) のことで、一般に人口集団の約 1% が保有するコモンバリエーションの一種です。SNP はゲノム上に多数あり、個々の SNP の ASD 発症への寄与は小さいものの、それらが組み合わさることによって発症に与える影響が大きくなると考えられています。

## ※3 アレル (対立遺伝子)

遺伝子座 (ある特定の形質に関する遺伝情報が存在する染色体の部位) にある遺伝子は、父親と母親からそれぞれ情報を受け継ぎます。このとき相同の遺伝子座にあつて、塩基配列の差異によって異なる遺伝情報を有する遺伝子をアレル (対立遺伝子) といいます。ヒトを含む 2 倍体の生物は、それぞれの遺伝子座について 2 つのアレルを持っています。

## ※4 コンタクチン関連タンパク質様タンパク質 2 (contactin-associated protein-like 2; CNTNAP2)

ニューレキシンファミリーに属するシナプス接着分子で、神経細胞の機能、コミュニケーション能力の発達に寄与します。ヒト CNTNAP2 遺伝子の SNP や欠損が ASD, 言語遅延, てんかん等の発症に関与することが報告されています。

---

### 【本件に関するお問い合わせ先】

#### ■研究内容に関すること

金沢大学子どもこころの発達研究センター 准教授

廣澤 徹 (ひろさわ てつ)

TEL : 076-265-2856

E-mail : hirosawatetsu1982@yahoo.co.jp

#### ■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

塚 淳 (さかい あつし)

Tel : 076-265-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp