



## Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード: 作成者: 西村, 克彦 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/367">http://hdl.handle.net/10271/367</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 497号	学位授与年月日	平成20年 3月 7日
氏名	西村克彦		
論文題目	Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism (自閉症における脳由来神経栄養因子遺伝子の解析)		

博士(医学) 西村克彦

## 論文題目

Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism

(自閉症における脳由来神経栄養因子遺伝子の解析)

## 論文の内容の要旨

[はじめに]

相手の感情や思考を理解する能力は「こころの理論」と呼ばれている。自閉症では、この「こころの理論」の獲得に障害があり、そのために対人的相互反応やコミュニケーションに障害が生じる。儀式的・反復的行動(強迫症状)、不安や抑うつ、攻撃性も自閉症にはよくみられる症状である。自閉症の症状は通常、3歳以前に明らかになる。自閉症の病因は十分には明らかにされていないが、一卵性双生児の発症一致率が70~90%であることから、遺伝的要因の積極的関与が推測されている。

脳由来神経栄養因子(BDNF)は神経軸索の生存や発芽を促し、脳の成熟、発達に必須の役割を担っている。BDNFは自閉症患者の死後脳では上昇し、血清中では、上昇しているとするものと、低下しているとするものがある。こういった報告者による違いは、服薬の有無、用いた診断基準、対象者の年齢などが関係していると考えられる。そこで、本研究では、研究用国際診断基準にて診断した未治療の自閉症群から末梢血リンパ球を採取し、BDNF mRNAの発現量を調べた。そして、年齢、性を一致させた対照群と比較すると共に、臨床的特徴との関連性を検討した。更に、自閉症トリオサンプルを用い、BDNF遺伝子の家族内相関解析を行い、自閉症の病態発生に果たすBDNFの関与について検討した。

[対象と方法]

### BDNF mRNA の定量と臨床症状との関連性

自閉症群 11 名 ( $21.4 \pm 2.31$  歳) と年齢差のない健常群 13 名 ( $22.3 \pm 1.93$  歳) を対象とした。自閉症は研究用国際診断基準である Autism Diagnostic Interview-Revised にて診断した。両群から身体合併症、他の精神疾患を持つ者、投薬中の者を除外した。Faux Pas Test を用いて「こころの理論」を評価し、Y-BOCS (強迫性障害評価尺度) にて強迫症状を評価した。また、ハミルトンの不安・抑うつ評価尺度にて不安と抑うつを、攻撃性評価尺度にて攻撃性を評価した。

採血して得られたリンパ球より RNA 抽出を行い、cDNA を合成して、RT-PCR を行い BDNF mRNA を定量した。

統計処理には SPSS を用いた。2 群間の差の有無を *t* 検定により検討し、臨床評価と BDNF mRNA との相関をピアソンの相関係数で検討した。

### 疾患関連座位の検討

Autism Genetic Resource Exchange から提供を受けた高機能自閉症 ( $IQ > 70$ ) トリオサンプル ( $n=104$ ) と、IQ を考慮しない自閉症トリオサンプル ( $n=252$ ) を用いた。

BDNF の遺伝子配列は南カリフォルニア大学サンタクルーズ校のヒトゲノムデータに基づいた。BDNF 遺伝子は 11p14 にあり、66.8 kb (mRNA 1580 bases) である。米国立バイオテクノロジー情報センターと SNP コンソーシアム、国際 HapMap プロジェクトの各データベースから対立遺伝子頻度を基に、25 個の一塩基多型 (SNP) を選択した。

家族内相関解析を行い、遺伝子部位より、単一SNPと、更に、複数のSNPをまたぐ3、4、5連続のハプロタイプについて解析を行った。

#### [結果]

自閉症群のBDNF mRNAは健常群と比し有意に高かった ( $p=0.039$ )。BDNF mRNAと自閉症群の臨床症状との間には、いずれの症状においても有意な相関は認められなかった。

単一SNPの家族内相関解析では、全てのSNPと疾患座位との間に有意な相関は認められなかった。ハプロタイプ相関解析では自閉症トリオサンプル中のSNP04-05-06 ( $p=0.017$ )、SNP04-05-06-07 ( $p=0.02$ )、SNP04-05-06-07-08 ( $p=0.002$ ) のハプロタイプと疾患関連座位との間に有意な相関を認めた。

#### [考察]

自閉症群の末梢血リンパ球中BDNF mRNAは、健常者と比べて有意に高かった。しかしながら、BDNF mRNAと臨床症状との間には有意な相関は得られなかった。従って、リンパ球中BDNF mRNAは、臨床像の指標 (state marker) とはなりえないが、自閉症の発症脆弱性の指標 (trait marker) として有用と考えられる。

自閉症トリオサンプルにおいてSNP04、05、06を含む3、4、5連続のハプロタイプと疾患関連座位との間に有意な相関が認められた。このことから、SNP04、05、06を含むハプロタイプは自閉症の発症危険因子になりうるものと考えられる。

#### [結論]

BDNFは自閉症の病態発生に関与していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

相手の感情や思考を理解する能力は「こころの理論」と呼ばれている。自閉症では、この「こころの理論」の獲得に障害があり、そのために対人的相互反応やコミュニケーションに障害が生じてくると考えられている。儀式的・反復的行動(強迫症状)、不安や抑うつ、攻撃性等も自閉症にはよくみられる症状である。自閉症の病因は十分には明らかにされていないが、一卵性双生児の発症一致率が70~90%であることから、遺伝的要因の積極的関与が推測されている。

脳由来神経栄養因子 (BDNF) は神経軸索の生存や発芽を促し、脳の成熟、発達に必須の役割を担っており、自閉症の病態との関係を検討したいくつかの報告がある。しかし、これらの報告には大きな矛盾が存在し、これらの矛盾は、服薬の有無、用いた診断基準、対象者の年齢などの差異が関係していると考えられる。そこで、申請者は、研究用国際診断基準にて診断した未治療の自閉症群から末梢血リンパ球を採取し、BDNF mRNAの発現量を調べた。そして、年齢、性を一致させた対照群と比較すると共に、臨床的特徴との関連性を検討した。更に、自閉症トリオサンプルを用い、BDNF遺伝子の家族内相関解析を行い、自閉症の病態発生に果たすBDNFの関与について検討した。

自閉症群 11 名 ( $21.4 \pm 2.31$ 歳) と年齢差のない健常群 13 名 ( $22.3 \pm 1.93$ 歳) を対象とした。自閉症は研究用国際診断基準であるAutism Diagnostic Interview-Revisedにて診断した。両群から身体合併症、他の精神疾患を持つ者、投薬中の者を除外した。Faux Pas Testを用いて「こころの理論」を評価し、Y-BOCS (強

