

自閉症死後脳縫線核メチル化状態の網羅的解析

松崎秀夫¹、岩田圭子¹、中林一彦²、中村和彦³、秦健一郎²、森則夫⁴

1. 福井大学・子どものこころの発達研究センター、2. 国立成育医療研究センター・周産期病態研究部、3. 弘前大学医学部・神経精神医学講座、4. 浜松医科大学・精神医学講座

【背景・目的】

自閉症スペクトラム (ASD) は、対人的相互作用やコミュニケーションの障害、興味・活動の限定された反復的常同的な行動様式によって特徴づけられる発達障害である。双生児を対象にした研究から ASD は遺伝要因が強いと考えられ、多くの候補遺伝子が探索されてきたが、責任遺伝子の同定には至っていない。近年、ASD の遺伝性はこれまで見積もられていたよりも低く、むしろ環境要因が ASD により大きな影響を与えている可能性が報告された (Hallmayer et al, 2011)。環境要因は DNA メチル化やヒストン修飾に影響を与え、エピジェネティック過程は遺伝要因と環境要因のインターフェースと考えられている。ASD やその類縁疾患 (Angelman 症候群、Prader-Willi 症候群、Rett 症候群、脆弱 X 症候群など) では明らかな性差を認めることから、DNA メチル化制御を受けるゲノムインプリンティングや X 染色体不活性化によって解釈を試みる例も現れている。従って脳内遺伝子のエピジェネティック過程が ASD の病態に関与している可能性を考え、特に DNA メチル化について ASD 死後脳での変化の有無を検証した。

【対象・方法】

ASD 死後脳を Autism Tissue Program (プリンストン、米国) より入手し、その組織中にある遺伝子メチル化プロファイルの網羅的解析を行った。6 名の ASD 男性および年齢がマッチする 7 名の定型発達男性の凍結死後脳サンプル(縫線核)よりゲノム DNA を抽出し、Infinium HumanMethylation450 BeadsChip (illumina 社製、米国) を用いて、約 45 万 CpG サイトのメチル化レベルを測定した。

【結果】

ASD 特異的に 81 CpG サイトのメチル化変化を見出した。そのうち 44 サイトのメチル化は有意に増加し、37 サイトのメチル化は有意に減少していた。さらにこの中には、ASD との関連が示唆されている複数の遺伝子 (DAB1 や GRIA1 など) の領域が含まれていた。

【結論】

本研究で明らかにされた ASD 脳における DNA メチル化異常、特に ASD 関連遺伝子の DNA メチル化異常は、環境要因が ASD の発症や病態にどのように関与しているかを解明する重要な手掛かりとなる。今後、個々のメチル化異常に関して詳細な検討も必要である。