The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A common variant of CNTNAP2 is associated with sub-threshold autistic traits and intellectual disability
Author(s)	塩田, 友果
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/92006
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　塩田　友果　）	
論文題名	A common variant of *CNTNAP2* is associated with sub-threshold autistic traits and intellectual disability （*CNTNAP2*遺伝子のコモンバリアントは閾値下の自閉的特性と知的障害に関連する）

論文内容の要旨

【背景・目的】自閉スペクトラム症（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人は「閾値下ASD」の特性を持つ。通常学級で1割前後在籍し、幼少期から自閉的特性が認められ、健常群に比べて不安、うつ、多動、問題行動などが強く表れる。したがって、閾値下ASDを検出するマーカーの特定が期待される。ASDは遺伝的要因が強いことが明らかになっているが、ASD関連遺伝子の多型変化は一般集団でも観察されている。Contactin-associated protein-like 2（*CNTNAP2*）はASDの発症と知的障害に関連している。*CNTNAP2*遺伝子の一塩基多型（SNP）rs2710102（G/A）は一般集団でも自閉的特性および言語障害との関連が報告されており、閾値下ASDに関係することが示唆される。そこで本研究では、rs2710102と閾値下ASDとの関係を明らかにする目的で、rs2710102と自閉的特性、言語に関わる知能指数との関連を調べた。

【方法】金沢大学子どものこころの発達研究センターの疫学研究「バンビプラン」に参加したASD児67名と定型発達（TD）児57名（生後38-98か月；男児83名、女児41名）を対象とした。研究参加登録前に参加者全員の保護者から書面による同意を取得した。ASDの診断はDSM-5、ADOS/ADOS2またはDISCOにより行われた。rs2710102の遺伝子型は、頬粘膜より抽出したDNAをテンプレートとするリアルタイムPCR法により決定した。知能検査にはKauffman Assessment Battery for Children(K-ABC)を用い、継次処理尺度、同時処理尺度、認知処理過程尺度によって評価し、IQスコア70以上を対象とした。自閉的特性の評価には対人応答性尺度(Social Responsiveness Scale: SRS)の各下位尺度のTスコアを用いた。本研究は金沢大学医学倫理委員会の承認を得て実施された（審査番号：213-7・2016年6月13日承認・2016年8月改訂後承認済）。

【結果】参加者124名の遺伝子型は、AAが28名、AGが67名、GGが29名であった。Hardy-Weinberg平衡からの逸脱は認められなかった。カイ二乗検定の結果、ASD児ではTD児に比べてAAの頻度が有意に高かった（χ^2=6.56, p=0.038）。そこで、co-dominant遺伝モデルを仮定しA保有者（AA＋AG）群とGG群とに分け、線形回帰モデルにより疾患の有無(ASDまたはTD)と遺伝子型(A保有者またはGG)の交互作用から、SRS-TスコアとK-ABCのスコアを予測した。その結果、TD児A保有者群はGG群に比べてSRS-Tスコアが有意に高く[t(55)=2.11, p=0.039]、同時処理尺度のスコアが有意に低かった[t(55)=-2.19, p=0.032]。一方、ASD児ではこのような有意差はみられなかった。また、継次処理尺度ではASD児・TD児ともに有意な因子は検出されなかった。

【考察】TD児Aアレル保有者ではGG群に比べて自閉的特性が高頻度で認められたことから、TD児A保有者群は閾値下ASDを多く含むことが示唆された。また、TD児Aアレル保有者はGG群に比べて同時処理尺度のスコアが低く、*CNTNAP2*遺伝子rs2710102と知能との関連を示唆する結果となった。同時処理尺度のスコアが低い理由の一つとして、社会的(語用論的)コミュニケーションを司る右半球の機能障害との関係性が推測された。語用論的コミュニケーションは文脈に応じた言語の社会的使用であり、この障害はASDの本質的な特徴であるといわれる。今後、脳磁計（MEG）等を用いた脳画像計測を行うことで、TD児Aアレル保有者の自閉的特性の神経基盤が明らかになるかもしれない。一方、ASD児ではAアレルの有無と自閉的特性、知能との有意な相関は認められなかった。この理由として、ASDの発症機序が多様かつ多因子遺伝であるため、rs2710102のSNPの影響は限定的であった可能性が考えられた。

【結論】本研究により、*CNTNAP2* rs2710102のSNPが閾値下の自閉的特性および知能指数と有意に関連することを示唆する結果を得た。今後、このSNPが閾値下ASDの検出や適切な支援の実施に有用なマーカーとなるか否かの検証を重ねたい。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　塩田　友果　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
主 査	教授	土屋　賢治
副 査	教授	松崎　秀夫
副 査	准教授	水野　賀史

論文審査の結果の要旨

学位論文は、自閉スペクトラム症（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「閾値下ASD」と、ASD候補遺伝子の一塩基多型（SNP）との関連を調べたものである。

閾値下ASDは、通常学級に1割前後在籍し、幼少期から自閉的特性が認められる。したがって、早期発見と適切な支援が必要であるが、特定のマーカーは見つかっていない。ここにおいて、ASDの発症には遺伝的要因の関与が大きいことが明らかになっていることから、閾値下ASDはASDと共通する遺伝的要因を持つと考えられる。ASDの遺伝的要因の一つとして Contactin-associated protein-like 2（*CNTNAP2*）遺伝子が知られており、その変異はASDの発症と知的障害に関係する。SNP rs2710102（G/A）は一般集団の「自閉的特性」（すなわち、診断の有無によらないASD症状の広がりと重症度）および言語障害との関連が報告されており、閾値下ASDに関係することが示唆される。そこで、本研究はrs2710102と閾値下ASDとの関連を明らかにすることを目的に、rs2710102と自閉的特性および言語に関わる認知機能との関連を調べた。

金沢大学子どものこころの発達研究センターの「バンビプラン」に参加したASD児67名と定型発達（TD）児57名を対象として、頬粘膜よりDNAを抽出し、リアルタイムPCR法によってrs2710102の遺伝子型を決定した。言語機能を反映する認知機能は Kauffman Assessment Battery for Children（K-ABC）の継次処理尺度、同時処理尺度、認知処理過程尺度の標準得点によって、自閉的特性は対人応答性尺度（Social Responsiveness Scale: SRS）の標準得点によって評価した。

研究参加者の遺伝子型は、AA 型が 28 名、AG 型が 67 名、GG 型が 29 名であった。ASD 児では TD 児に比べて AA の頻度が高かったため、A アレル保有者（AA＋AG）群と GG 群に分け、SRS の標準得点と K-ABC の標準得点を従属変数とする線形回帰モデルによって解析した。その結果、TD 児 A アレル保有者群は GG 群に比べて SRS の標準得点が有意に高く、K-ABC 同時処理尺度の標準得点が有意に低いことが明らかとなった。一方、ASD 児では A アレル保有者群と GG 群との間に統計学的に有意な標準得点の差がみられなかった。

TD 児 A アレル保有者は自閉症特性が高かったことから、閾値下 ASD に該当する児を含むことが示唆された。また、TD 児 A アレル保有者は同時処理尺度のスコアが低かったことから、*CNTNAP2* 遺伝子 rs2710102 と認知機能、とりわけ言語の運用能力を反映する知能との関連が示唆された。同時処理を担う右半球は、文脈に応じた言語の社会的使用を指す、社会的（語用論的）コミュニケーションに重要であり、この障害は ASD の本質的な特徴である。一方、ASD 児で A アレルの有無と自閉的特性、知能との関連はみられなかった理由としては、ASD の発症機序が多様かつ多因子遺伝であること、「バンビプラン」の参加者は比較的高機能の自閉症児が多いことが考えられた。

以上、本研究は*CNTNAP2* rs2710102のSNPが閾値下の自閉的特性および一部の認知機能と関連することを明らかにした。今後は、SRSだけでなく他の自閉的特性を測る質問紙も総合的に用いて、診断域は超えないがASD特性を持つTD児を対象とし、脳機能画像計測等も組み合わせたさらなる検証を行うことで、このSNPが閾値下ASDの早期発見の有用なマーカーの一つとなりうることの証明が可能となることを期待できる。

以上をふまえて、本研究の成果は博士（小児発達学）の学位授与に値すると判断する。