

2. 遺伝学部

研究の概況

若松 延昭

遺伝学部では、発達障害の病因を明らかにするために、発達障害児（者）の遺伝子、染色体解析と生態に影響を及ぼす環境因子について研究を行っている。すなわち、①発達障害の発症に関与する単一遺伝子の同定と変異解析、②染色体に欠失、転座、逆位などの構造異常が見られる発達障害、あるいは姉妹染色分体の形成と分離の過程の異常などの染色体に機能異常が見られる発達障害の同定と病態解明、③突然変異を誘発し、発達障害の原因となる可能性がある化学物質の同定である。本年度は、以下の研究を行った。

染色体異常は先天性疾患の主要な病因のひとつである。これまでに欠失症候群や重複症候群など染色体の構造異常を伴った多くの症候群が知られており、様々な臨床症状が見られる。一方、病因不明の発達障害の中には通常のGバンド法などの染色体検査では異常が同定されない症例も多く存在する。その中には、細胞周期に伴う染色体の動態（染色体サイクル）に異常が見られるものが含まれることが明らかになった。遺伝性疾患研究室では、未知の発達障害から染色体サイクルの異常を同定するために、1) 従来モノストロール（中心体の分離を阻害）を用いたリンパ芽球の単極性染色体整列異常の解析に加え、2) サイトカラシンB（細胞質分裂を阻害）処理による染色体の凝縮異常の解析と、3) 染色体数（2n）の異常（aneuploidy、染色体の異数性）などについて解析を行っている。本年度までに樹立したリンパ芽球株は合計86株のうち83例の発達障害児健常者のリンパ芽球について、単極性染色体整列異常の解析を行った。

環境中には多様な化学物質が存在し、その中には有害な物質も多い。メチル水銀による胎児性水俣病のように、環境中の化学物質が原因となって、知的障害をはじめとする様々な障害をおこすことがある。環境要因研究室では、このような環境中の化学物質に起因する障害の発生を防ぐことを目的として、環境中の毒性物質の検出や毒性物質の作用機構について解析を進めている。毒性物質の作用機構に関する研究として、てんかんや躁病の薬として広く使われており、妊娠初期に服用することにより自閉症発症のリスクが高くなることが知られているバルプロ酸の作用機構の解析を昨年引き続き行った。高等動物のモデル細胞として有用であることが知られている分裂酵母細胞を用いて研究を行い、バルプロ酸の細胞内標的の同定を目指したが、今年度は所期の目的を達成することができなかった。しかし、バルプロ酸以外に自閉症発症のリスクが高くなることが知られているミソプロ

ストールについても解析を行い、バルプロ酸と同様の培地pH依存性に感受性が変化することを見だし、分裂酵母の培地pH依存性の薬剤感受性が自閉症発症リスクを高めることと関連があることを示唆する結果を得た。

遺伝子医療研究室では、コロニー中央病院で加療・療育している患者を中心に、発達障害を呈する疾患の病因遺伝子の同定と機能解析を行っている。(1)既知の遺伝子疾患の解析として、a) プリン代謝異常症として、レッシュ・ナイハン症候群の病因遺伝子 *HPRT1* の変異解析と PRPP 合成酵素の遺伝子 *PRPS1* 解析を行った。b) 知的障害、手もみ動作、運動障害を呈する進行性の神経疾患であるレット症候群の *MECP2* 遺伝子変異解析と、重度精神遅滞、運動発達遅滞と特徴的な顔貌に小頭症、てんかん、先天性心疾患、ヒルシュスプルング病が多様に合併する *SIP1* 欠損症の病因遺伝子 *ZFHX1B* の遺伝子解析を昨年に引き続いて行った。(2)また、未知の病因遺伝子の同定を目指して、a) *CHD6* 欠損症の病態解明を行ない、学術誌に受理された。b) 9番染色体長腕テロメア近傍（9q34）の重複症例のアレイCGHを用いた解析を行い、学術誌に投稿した。c) 出生直後より著明な脳萎縮を呈する家族性症例のモデルマウスの作製は、F1マウスを作成した。さらに新規に、d) 末梢神経障害を伴った先天性副甲状腺機能低下症とe) 胸部の骨格異常を伴った自閉症スペクトラム障害の病因解明を目指す研究をスタートした。

今年度は、武田科学振興財団研究助成金（1件）、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）（1件）、文部科学省科学研究費補助金：基盤研究（B）（1件）の研究助成金を受け、研究を進展させた。