

特集 1 本邦における Psychiatric Genetics 研究と現在と未来—我々が向かう方向—**1. 統合失調症と自閉スペクトラム症の連続性
—ゲノムコピー数変異の観点から**久島 周^{1,2)}

抄録：DSM-5の診断基準では、統合失調症と自閉スペクトラム症（ASD）は、臨床症状に基づいて異なる精神疾患として区別される。しかし、最近の疫学研究や臨床研究の知見から両疾患には連続性が存在することが指摘されている。ゲノム研究においても、両疾患の発症にかかわる疾患横断的な変異が多数同定されている。なかでも、ゲノムコピー数変異（CNV）（欠失・重複を含む）では、22q11.2欠失、15q11.2-q13.1重複、3q29欠失をはじめ、低頻度で存在するCNVが統合失調症とASDの両方に関与することが報告されている。CNVデータの詳細な解析からは、両疾患の病態メカニズムの共通性も指摘されている。今後の研究では、統合失調症・ASDに関連するCNVをもつ被験者を対象に、幼少期から成人期まで臨床症状を追跡することで、両疾患の関係性について明らかになるかもしれない。また、CNVに基づくモデルマウスや患者由来iPS細胞を用いた神経生物学的な解析から、両疾患の神経基盤の解明が期待される。

日本生物学的精神医学会誌 33 (1) : 2-5, 2022

Key words : schizophrenia, autism spectrum disorder, copy number variation**統合失調症と ASD の連続性**

自閉症の概念は、1943年に米国の精神科医レオ・カナーが、言語的コミュニケーションおよび対人的相互反応の障害、優れた記憶力、常同行動、反響言語などの特有な症状を呈する児童を報告し、早期乳幼児自閉症（early infantile autism）と名付けたことが始まりである。症状としての自閉は、スイスの精神科医オイゲン・ブローラーが挙げた統合失調症の基本症状（連合障害、感情鈍麻、自閉、両価性）の1つであり、当時、自閉症を児童期に発症した統合失調症と考える研究者も多く存在した。両疾患を同一とする考え方は1960年代まで支配的だったが、1960～1970年代にかけて行われたRutter¹⁰⁾らの研究から、この2つの疾患は異なるものと考えられるようになり、その考えは1980年に出版されたDSM-IIIからDSM-5に至るまで引き継がれている。

一方で、最近の臨床研究から、統合失調症とASDの連続性を示唆する所見が報告されている。

疫学研究のメタ解析では、ASD患者は健常者と比較して、3.5倍程度統合失調症の有病率が高く、統合失調症患者におけるASDの有病率も同様の結果だった¹³⁾。スウェーデンの大規模な疫学研究の結果では、統合失調症患者を親や同胞にもつ場合、ASDの発症リスクはそれぞれ2～3倍程度高いことが報告されている¹²⁾。13歳未満で発症する児童期発症統合失調症患者の30～50%は、発症前の時期にASDの診断基準を満たすとの報告もある⁸⁾。個々の症状に関しては、ASDの診断基準となっている対人的相互反応の欠陥は、統合失調症の陰性症状、特に感情の平板化に類似し、ASDの言語発達の遅れは、会話の貧困（alogia）との相同性が指摘されている。さらに、心の理論の障害をはじめ、共通の認知機能障害が両疾患の患者で報告されている。これらの知見から、統合失調症とASDには病因的な連続性や共通性が想定され、後述するように、ゲノム研究でも支持する結果が報告されている。

Continuity between schizophrenia and autism spectrum disorder — From the view point of genomic copy number variation

1) 名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野（〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65番地）Itaru Kushima : Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine. 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

2) 名古屋大学医学部附属病院 ゲノム医療センター（〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65番地）Itaru Kushima : Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital. 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

【久島 周 E-mail : kushima@med.nagoya-u.ac.jp】

表 1 統合失調症の発症リスクにかかわる CNV

CNV	患者における 頻度 (%)	健常者における 頻度 (%)	オッズ比	他の精神神経疾患との関連
1q21.1 欠失	0.17	0.021	8.35	ASD, 知的能力障害 / 発達遅延, てんかん
1q21.1 重複	0.13	0.037	3.45	ASD, 知的能力障害 / 発達遅延, てんかん
2p16.3 (NRXN1) 欠失	0.18	0.02	9.01	ASD, 知的能力障害 / 発達遅延, てんかん
3q29 欠失	0.082	0.0014	57.65	ASD, 知的能力障害 / 発達遅延, 双極性障害
7q11.23 重複	0.066	0.0058	11.35	ASD, 知的能力障害 / 発達遅延
15q11.2 欠失	0.59	0.28	2.15	
15q11.2-q13.1 重複	0.083	0.0063	13.2	ASD, 知的能力障害 / 発達遅延, てんかん
15q13.3 欠失	0.14	0.019	7.52	ASD, 知的能力障害 / 発達遅延, てんかん
16p13.11 重複	0.31	0.13	2.3	
16p11.2 重複	0.35	0.03	11.52	ASD, 知的能力障害 / 発達遅延, てんかん, 双極性障害
22q11.2 欠失	0.29	0	NA	ASD, 知的能力障害 / 発達遅延, 注意欠如多動症

CNVの頻度, オッズ比データは文献8より引用

ゲノム研究の知見

多数の遺伝疫学研究から, 統合失調症と ASD の発症に遺伝要因が強く関与することが明らかになっている。さらに近年のゲノム解析技術の進展と研究の大規模化を背景に, 精神疾患の発症リスクとなるヒトゲノム上の変異 (バリエーション) が同定されつつある。変異にはいくつかのタイプがあるが, 本稿では, ゲノムコピー数変異 (copy number variation : CNV) に関する知見を紹介する。CNV は, 染色体上の 50 塩基対以上にわたるゲノム DNA が, 通常 2 コピーのところ, 1 コピー以下 (欠失), あるいは 3 コピー以上 (重複) となる変化を指す。代表的な CNV の 1 つ, 22q11.2 欠失は, 2,000 ~ 4,000 出生に 1 人の頻度で見られ, 22 番染色体に位置する 300 万塩基対という大規模な欠失 (約 40 個の遺伝子を含む) である。1,400 例以上の 22q11.2 欠失を有する症例を調べた研究では, 青年期において ASD の有病率は 20% を超え, さらに注意欠如・多動症, 不安症の有病率が高いことも報告されている¹¹⁾。一方, 15q11.2-q13.1 重複 (Prader-Willi/Angelman syndrome に関連する領域と同じ) は, ASD との強い関連が知られていたが, 最近の研究から統合失調症の強いリスクでもあることも判明した³⁾。本重複はインプリンティング領域に位置し, 本重複が母親由来の場合に統合失調症のリスクが高い。

マイクロアレイを用いた数万人規模のゲノム解析が行われた結果, 22q11.2 欠失や 15q11-q13.1 重複を含む, 10 種類程度の CNV が統合失調症のリスク CNV として同定された^{7, 8)} (表 1)。この中には, 22q11.2 欠失, 3q29 欠失 (50 倍以上のリスク),

15q11.2-q13.1 重複, 16p11.2 重複, 1q21.1 欠失 (約 10 倍のリスク) などが含まれる。いずれも患者群での頻度が 1% 以下とまれであるが, 発症に与える影響はオッズ比で 2.3 から 50 倍を超えるものまである。表 1 に示すように, 多くは ASD を含む他の精神疾患の発症にも関与し, 精神疾患の遺伝要因の連続性を支持する^{4, 5)}。また, これらの CNV をもっていても精神疾患を発症しない健常者も存在する。

筆者らが実施した ASD と統合失調症を対象とした CNV 研究⁶⁾ では, ASD 患者の 7.8%, 統合失調症患者の 8.2% で精神疾患に関連する CNV を同定し, その中には両疾患に共通のものが数多くあり, 遺伝要因の連続性を支持した。また CNV をもった統合失調症患者では, 発症前から発達上の問題を有する割合が 40% 以上と高く, 統合失調症と神経発達症の関連性が示唆された。

ASD, 統合失調症の病態メカニズムを検討するため, CNV データを用いて遺伝子セット解析を行って検討した。その結果, シナプス, 低分子量 G タンパク質シグナル, 遺伝子発現制御, 酸化ストレス応答, ゲノム安定性などが両疾患の病態に関連することを見いだした⁶⁾。この結果も, 両疾患の病態メカニズムの共通性を強く示唆している。

今後の展望

両疾患の発症リスクに関連する CNV が同定された結果, 新たな研究の展望も開けつつある。このような CNV をもつ被験者を幼少期から追跡することで, 幼少期の ASD の診断がその後の統合失調症のリスクに関連するか, 時間軸を考慮した検討もされつつある。成人期に発症する精神疾患と幼少期から

みられる神経発達症の関連性について新たな知見が得られるかもしれない。同じ CNV から異なる疾患が発症する際に、他の遺伝要因や環境要因がどのように影響するかの検討も重要である。

神経生物学的な観点では、精神疾患に関連した個々の臨床症状は、脳神経回路の障害を反映している。現在、精神疾患に関連する CNV に基づいて、モデル動物²⁾ やモデル細胞¹⁾ が作製され、解析が進められている。こういった研究から、両疾患の共通性や差異にかかわる神経回路が明らかになることが期待される。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。また、開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Balan S, Toyoshima M, and Yoshikawa T (2019) Contribution of induced pluripotent stem cell technologies to the understanding of cellular phenotypes in schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 131 : 104162.
- 2) Forsingdal A, Jorgensen TN, Olsen L, et al (2019) Can animal models of copy number variants that predispose to schizophrenia elucidate underlying biology? *Biol Psychiatry*, 85 : 13-24.
- 3) Ingason A, Kirov G, Giegling I, et al (2011) Maternally derived microduplications at 15q11-q13 : Implication of imprinted genes in psychotic illness. *Am J Psychiatry*, 168 : 408-417.
- 4) Kirov G, Rees E, Walters JT, et al (2014) The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biol Psychiatry*, 75 : 378-385.
- 5) 久島 周 (2021) 統合失調症の発症と自閉スペクトラム症とのオーバーラップ. 先端医学社.
- 6) Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, et al (2018) Comparative analyses of copy-number variation in autism spectrum disorder and schizophrenia reveal etiological overlap and biological insights. *Cell Rep*, 24 : 2838-2856.
- 7) Nakatochi M, Kushima I and Ozaki N (2021) Implications of germline copy-number variations in psychiatric disorders : review of large-scale genetic studies. *J Hum Genet*, 66 : 25-37.
- 8) Rapoport J, Chavez A, Greenstein D, et al (2009) Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia : clinical and biological contributions to a relation revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48 : 10-18.
- 9) Rees E, Walters JT, Georgieva L, et al (2014) Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry*, 204 : 108-114.
- 10) Rutter M (1972) Childhood Schizophrenia Reconsidered. *J Autism Child Schizophr*, 2 : 315-337.
- 11) Schneider M, Debbane M, Bassett AS, et al (2014) Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome : results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry*, 171 : 627-639.
- 12) Sullivan PF, Magnusson C, Reichenberg A, et al (2012) Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Arch Gen Psychiatry*, 69 : 1099-1103.
- 13) Zheng Z, Zheng P, and Zou X (2018) Association between schizophrenia and autism spectrum disorder : A systematic review and meta-analysis. *Autism Res*, 11 : 1110-1119.

■ ABSTRACT**Continuity between schizophrenia and autism spectrum disorder
— From the view point of genomic copy number variation**Itaru Kushima^{1,2)}1) *Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine*2) *Medical Genomics Center, Nagoya University Hospital*

In the diagnostic criteria of DSM-5, schizophrenia and autism spectrum disorder (ASD) are distinguished as different psychiatric disorders based on clinical symptoms. However, recent epidemiological and clinical studies have pointed out the existence of a continuum between the two disorders. Genomic studies have identified many cross-disorder variants involved in the pathogenesis of both disorders. Among others, low frequency genomic copy number variations (CNVs ; including deletions and duplications), such as 22q11.2 deletion, 15q11.2-q13.1 duplication, and 3q29 deletion, have been reported to be involved in both schizophrenia and ASD. In-depth analyses of CNV data have also found the similarities in pathological mechanisms of both disorders. In future studies, the relationship between schizophrenia and ASD may be clarified by following clinical symptoms from childhood to adulthood in subjects with these CNVs. In addition, neurobiological analyses using CNV-based animal models and patient-derived iPS cells are expected to elucidate the neural basis of both disorders.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (1) : 2-5, 2022)