

新生児マススクリーニングTSH値およびFT4値と広汎性発達障害(1)
—横浜市中部地域療育センターでの予備調査—
(平成 14,15 年度)

協力研究者 原 仁 横浜市中部地域療育センター
分担研究者 立花克彦 神奈川県立こども医療センター

研究要旨: 1970年代においては、自閉症の有病率は小児人口10,000人当たり4人前後と推定されていた(Lord C & Bailey A,2002)。ところが1990年代の同様の調査では10人を越えるものが多い。例えば、Hondaら(1996)は横浜市内での5歳までの幼児人口10,000人当たり21.1人の有病率と報告している。

自閉症と診断される小児は確かに増加している。この理由を検討する際に必ず問題となるのは、自閉症が本当に増えているのか、あるいは診断基準の変化によって自閉症と診断される小児が増えているに過ぎないのか、である。いずれの主張が正しいのかの決め手はない。自閉症が発生する機序は不明なままのためである。

現在、多くの専門家は自閉症の発症に遺伝的・家族的素因が基盤として存在することを認めるようになった。また一方、それらの内因のみで自閉症の増加は説明できず、何らかの外因の関与が疑われていることも事実である。最近では、予防接種に含まれているthimerosalが自閉症増加の原因ではないかという疑問が呈せられたが、現状では因果関係は証明されていない(Takahashi H, Suzumura S, Shirakizawa F et al.,2003)。

自閉症の発症を増加させる外因があると仮定すると、その作用時期は出生時あるいは新生児期以降である可能性は少ない。むしろ胎児期にそれを求めるのが自然である(Gillberg C & Gillberg CI,1983)。そこで子宮内での化学物質への暴露が生後の発達障害の引き金になるのではないかと、いう仮説が生まれる。内分泌攪乱物質の一種(PCB)が子宮内環境を汚染し、一時的な甲状腺機能低下状態を発生させ、そして中枢神経系の発達を抑制し、結果として発達障害を来すという仮説である(Kato N, Akaike M, Masui A & Naruse H,1992)。

上記仮説を検証するために、広汎性発達障害と診断された小児の新生児マススクリーニング検査結果を調査する。甲状腺機能と自閉症発症の関連を検討するためである。

A. 対象と方法

広汎性発達障害と診断されたため横浜市中部地域療育センターの知的障害通園施設に措置されている児で神奈川県内の医療機関で出生した児の新生児マススクリーニング検査結果を調査した。

対象となる児の保護者に研究の主旨を説明する文書を配布し、承諾書が得られた児の新生児マススクリーニングでの濾紙血TSHおよびFT4値の資料を入手した。あわせて診断分類(DSM-IV基準での自閉性障害あるいは特定不能の広汎性発達障害)および直近の知能

(発達)指数の利用の許可を同じく文書にて得た。

調査期間は平成15年10月から12月までであった。

B. 結果

22例(男20、女2)の協力が得られた。対象児の出生時期は、平成9年11月から平成12年3月であった。診断分類は自閉性障害12例、特定不能の広汎性発達障害(アスペルガー障害疑い1例を含む)10例となった。知能段階では軽度～正常群が10例、中度から重度群が12例となった。いずれも特定できる神経疾患と診断できる児は含まれていない。いわゆる「特発性」の広汎性発達障害である。

22例中2例のTSH値が同日測定内で95パーセンタイルを越えた高値を示した(第6例および第20例)。第6例は中度知的障害を伴う自閉性障害で、かんしゃくと不眠のため抗精神病薬を服用中の男児である。第20例は軽度知的障害を伴う自閉性障害である。なお、第20例の第1回目のTSH値は $15.8 \mu\text{U/mL}$ であり、再採血となっていた。再採血のTSH値(1カ月後)は2.8に低下していた。母親の出身地は中国本土であった。

調査した22例のFT4値はすべて正常範囲であった。

自閉性障害群(12例)と特定不能の広汎性発達障害群(10例)のTSH値とFT4値の平均値を比較した。TSH値($\mu\text{U/mL}$)では、自閉性障害群の平均および標準偏差は、 5.233 ± 4.087 、特定不能の広汎性発達障害群のそれらは、 2.83 ± 1.102 となった。統計学的に有意差はなかった($t=1.799, p=0.0871$)。FT4値(ng/dL)では、前者は 1.742 ± 0.313 、後者は 1.742 ± 0.276 となりやはり有意差はなかった。

知能段階で正常・軽度群(10例)、中度・重度群(12例)で同様の比較を実施した。TSH値($\mu\text{U/mL}$)は、前者で 4.08 ± 2.589 、後者で 4.192 ± 3.882 となり、有意差はなかった。FT4値(ng/dL)でも同様に比較した。前者で 1.738

± 0.274 、後者で 1.745 ± 0.314 となり有意差はなかった。

C. 考察と今後の課題

本予備調査では、提起した仮説の後半部分の検証を試みた。つまり自閉症の発症の引き金となると推定している内分泌攪乱物質の評価ではなく、その結果発生するであろう甲状腺機能低下状態を新生児マススクリーニングの測定値で推定できないかというものである。

22例中、先天性甲状腺機能低下症要精査となった例はなかったが、2例で濾紙血TSHが同日測定内で95パーセンタイル以上の比較的高値を示していた。自閉症が発症する機序のひとつとして、甲状腺機能低下が関与するのではないかと、という我々の仮説を否定する結果ではなかった。

いわゆる里帰り分娩が多くかつ転居の多い地域なので、出生場所は様々である。悉皆調査という性質のものではないが、横浜市全域の地域療育センターに広げて多数例で調査をする意味があると考えられる。後方視的調査であり、なにより直接の侵襲がないため、広汎性発達障害の診断が確定している児童の保護者には協力が得られやすいだろう。

参考文献

Lord C & Bailey A (2002) Autism Spectrum Disorders. Rutter M & Taylor E (Eds.) Child and Adolescent Psychiatry. Blackwell, pp.636-663.

Honda H, Shimizu Y, Misumi K et al.(1996) Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in children in Japan. Br J Psychiatry 169:2,228-235.

Takahashi H, Suzumura S, Shirakizawa F et al. (2003) An epidemiological study on Japanese autism concerning routine childhood immunization history. Jpn J Infect Dis

56:114-117.

Gillberg C & Gillberg CI (1983) Infantile autism: A total population study of reduced optimality in pre-, peri-, and neonatal period. J Autism Develop Disord 13:153-166.

Kato N, Akaike M, Masui A & Naruse H (1992) Brain somatostatin in possible animal models of infantile autism. Naruse H & Ornitz EM (Eds.) Neurobiology of Infantile Autism. Elsevier, pp.363-372.

※

立花克彦 神奈川県立こども医療センター
(平成 14,15 年度分担研究者)

原 仁 横浜市中部地域療育センター
(平成 16 年度より分担研究者)

新生児マススクリーニングの TSH 値および FT4 値と広汎性発達障害(2)
-横浜市の療育センターでの共同調査-
(平成 16 年度)

分担研究者 原 仁 横浜市中部地域療育センター
研究協力者 朝倉友美 神奈川県立こども医療センター
立花克彦 神奈川県立こども医療センター

A. 研究要旨と目的

自閉症(以下 AD; Autistic Disorder)は本
当に増加しているのではあるか? 高橋によ
ると、多くの疫学調査は広汎性発達障害(以下
PDD; Pervasive Developmental Disorders)の
増加を示唆しているという(高橋,2004)。もと
より、L. Kanner が 1943 年に報告した 11 例の症
状を原点とする AD はイコール PDD ではない。
PDD は AD を含む AD 近似の症状を示す障
害群の総称である。PDD が増加し、AD は変
化していないのか、PDD も AD も共に増加し
ているのか、それらは診断概念の拡大に過ぎ
ないのか、疑問は尽きないのである。

人口 350 万人を越える横浜市は、6箇所の
地域療育センターと総合リハビリテーションセ
ンターが市内 18 区の地域割りをして、それぞ
れの担当区の障害児の療育を行う体制を取
っている。これらの地域療育センターは 1 施設
当たり、乳幼児人口の 1-2%の利用を想定し
て配置されていた。しかし、現状において、
5%前後の利用率となっている。その理由は
なぜか?

前述の 7 施設の平成 15 年度の新規利用児
の診断分類を比較すると、PDD の割合が
80%を越えるセンターすらある。また、PDD 診
断率の増加傾向はこの 4-5 年特に顕著であ
る(原,2005)。確かに、概念の拡大の問題があ
るのかもしれないが、それだけでは PDD がこ
れだけ増加したことを説明しにくい。なお、概
念の拡大に関する議論は本論では触れずに

他に譲る(原,2003)。

この PDD の急激な増加の説明として、内分
泌かく乱物質(PCB など)が胎児の発達に影
響を及ぼし、その結果 AD あるいは PDD の発
症頻度を高めているのではないかとこの仮説が
生まれる(Kato,Akaike,Masui & Naruse,1992)。
特に PCB 類は甲状腺ホルモン類似の化学物
質であり、胎児脳が PCB 類に汚染されると、
軽微な甲状腺機能低下症状が発生し、胎児
の神経系の発達抑制が起こる(黒田,2003)。
AD あるいは PDD に対する素因的脆弱性
(男性が最たるもの)のある胎児にその機序が
働き出すと、AD あるいは PDD の発症につな
がっていく、という仮説である。

わが国においては、大部分の新生児は日齢
5 日前後にろ紙採血をして先天代謝異常のス
クリーニング検査を受けている。もちろん、
PDD 児の新生児マススクリーニングの結果は
ほとんど正常範囲にある。PDD の症状が明ら
かになるのは、早くても 1 歳台であり、その後、2
-3 歳の年齢帯で診断される PDD 児であつても
新生児期の甲状腺機能異常を示唆する所見
は得られていない。

仮に胎児の甲状腺機能が低下状態である
ならば、フィードバックがかかって、甲状腺刺
激ホルモン(以下 TSH; Thyroid Stimulating
Hormone)の値は高くなるだろう。しかもそれら
の変動は正常範囲の中で起こっているのでは
なからうか。甲状腺機能低下と PDD 発症が関
係するとしても、その状態は軽微あるいは一

過性の可能性が大である。もとより、甲状腺ホルモンは知的発達に影響を及ぼす重要なホルモンであって、大幅に欠乏するといわゆるクレチン病、先天性甲状腺機能低下症が発症する。

以上の仮説を検証するために、新生児マススクリーニング検査結果と PDD の診断分類 (AD と PDD Not Otherwise Specified; 以下 PDD-NOS)、性別(男女)、知能(発達)指数を比較検討してみた。ただし、PDD となった胎児が高濃度の内分泌かく乱物質に暴露していることを証明されなければこの仮説は成り立たない。本調査は仮設の後半部分の検証の試みである。

平成 15 年度の予備調査(原,立花,加藤,2003)では横浜市中部地域療育センター利用者の内、PDD との診断が確定した児でかつ神奈川県内の医療機関で出生という条件のもと、平成 15 年 10 月の時点で保護者に文書による研究協力を求めた。同意書が得られた 22 例の調査結果はすでに報告した。統計学的に有意な結果が得られなかったが、AD 群(12 例)と PDD-NOS 群(10 例)を比較すると、前者の TSH 値が若干高い傾向となった($p=0.0871$)。

本研究は調査対象を拡大し、前述の仮説の検証につなげるために実施した。なお、調査を神奈川県内出生児に限定した理由は、新生児マススクリーニング検査結果を入手する手続きが可能だったからである。

B. 研究方法

PDD と診断されたため横浜市内の5箇所の地域療育センターの知的障害児通園施設に措置されていて神奈川県内の医療機関で出生した児の新生児マススクリーニング検査結果を調査した。調査依頼期間は、平成 15 年 10 月および平成 16 年 9-10 月であった。

対象となる児の保護者に研究の主旨を説明する文書(補遺1)を配布し、承諾書(補遺2)が得られた児の新生児マススクリーニングで

のろ紙血 TSH および FT4 値の資料を入手した。あわせて診断分類(DSM-IV 基準での AD/PDD-NOS)、直近の知能(発達)指数の利用の許可を同じく文書にて得た。

統計解析には StatViewJ4.5 を使用した。

C. 研究結果

103 例(男 86, 女 17)の協力が得られた。なお、この数値には昨年度の調査で報告した 22 例を含んでいる。対象児の出生時期は平成 9 年 11 月から 13 年 3 月までであった。対象児の診断分類は AD 86 例、PDD-NOS 17 例となった。また、対象児の知能(発達)指数の平均値は 53 であり、その分布は 20 から 110 となった。いずれも特定の神経疾患と診断できる児は含まれていない。研究対象児はいわゆる「特発性」の PDD である。

TSH 値($\mu\text{U/mL}$)の平均(標準偏差)は、3.8(2.6)、その範囲は 0.7 から 15.3 であった。FT4 値(ng/dL)の平均(標準偏差)は、1.95(0.45)、その範囲は 1.17 から 4.26 であった。

AD 群と PDD-NOS 群の TSH 値と FT4 値の平均を比較した。TSH 値では、AD 群の平均(標準偏差)は、3.988(2.797)、PDD-NOS 群のそれは、3.071(1.550)となった。統計学的に有意差はなかった($t=1.310, p=0.1931$)。FT4 値では、前者は 1.963(0.465)、後者は 1.861(0.330)となりやはり有意差はなかった($t=0.868, p=0.3876$)。

男児群と女児群の TSH 値と FT4 値の平均を比較した。TSH 値では、男児群の平均(標準偏差)は、3.950(2.787)、女児群のそれは、3.045(1.745)となった。統計学的に有意差はなかった($t=0.975, p=0.3321$)。FT4 値では、前者は 1.927(0.452)、後者は 2.044(0.413)となりやはり有意差はなかった($t=-0.983, p=0.3279$)。

重度・中度遅滞群(IQ(DQ)<50)49 例と軽度遅滞・正常知能群(IQ(DQ) \geq 50)54 例の TSH 値と FT4 値の平均を比較した。TSH 値では、

重度・中度遅滞群の平均(標準偏差)は、4.378(2.753)、軽度遅滞・正常知能群のそれは、3.346(2.473)となった。前者の平均 TSH 値が統計学的に有意に高値であった($t=2.003, p=0.0479$)。FT4 値では、前者は 2.033(0.491)、後者は 1.868(0.389)となり有意差はなかった($t=-1.899, p=0.0604$)。

IQ(DQ)と TSH 値と FT4 値との相関を求めた。図に示したように、知能段階と TSH 値とは弱い逆相関を示した($r=-0.201, p=0.0420$)。すなわち、知能が低いほど TSH 値は高かった。なお、IQ(DQ)と FT4 値との相関係数は -0.138 であり、統計学的に有意でなかった($p=0.1650$)。

D. 考察と結論

本調査は、昨年度の予備調査に引き続いて、提起した仮説の後半部分の検証を、例数を増すことで再度試みたものである。つまり PDD 増加の原因としての内分泌かく乱物質の評価ではなく、その結果発生するだろう「潜在的」甲状腺機能低下状態を新生児マスキングの測定値で推定できないかというものである。得られた結論は、知能段階が重度・中度遅滞群の方が軽度遅滞・正常知能群よりも TSH 値が高いことが示された。PDD と診断された児において、新生児期の TSH 値と知的発達段階の関連の可能性である。ただし、この相関が事実としても、現在設定されている TSH 値の正常範囲内での現象である。

いわゆる環境汚染と健康の問題が社会問題となっているが、これまで注目されてきたのは、発ガン性の有無やアレルギー発現あるいは先天奇形の発生率などであった。小児の発達の問題に目が向けられるようになったのは最近のことである。注目された環境汚染物質の中では、ダイオキシン類は発ガン性や生殖器官への影響が示唆されているが、神経発達へのそれらは結論が一定でない。また、一時 AD の発生原因として水銀汚染が取りざたされたが、多くの疫学調査の結論はその因果関係を

否定するものである。

一方、PCB 類によるカネミ油症事件、ミシガン湖汚染魚事件はいずれも PCB 類に胎児脳が汚染されると知能発達に負の影響が及ぶというものであった。黒田(2003)によれば、PCB 類は甲状腺ホルモンと類似した「にせホルモン」構造を持ち、甲状腺ホルモン依存性の遺伝子発現を阻害するという。しかし、これらの神経細胞レベルの実験結果からも、いつどの神経系がどのような程度に障害を受けるのかは不明のままである。逆に、これらの基礎実験の成果から、PDD を発生させる脳障害の時期の絞込みが可能になるかもしれない。

高橋(2004)が指摘するように、PDD の発生頻度が 1% を越えるとするなら、胎内環境の詳細な情報を把握して PCB 類の汚染の程度と甲状腺ホルモンの状態、そして PDD 発生の因果関係を明らかにする前方視的研究が可能になる。1 万人程度のコホートを 6 年程度追跡するならば、我々の仮説は実証されると思う。なお、わが国においては東北大学と北海道大学のグループが環境汚染物質と新生児期から幼児期の発達との関連をテーマにしたコホート研究を開始している。それらの成果にも注目したい。

今後、本研究の仮説の検証のためには、

- 1) PDD となった胎児が内分泌かく乱物質(特に PCB)に高濃度に暴露していたことを証明する必要がある。
- 2) 今回の調査協力者は知的障害の明らかな AD 児が大半を占めた。いわゆる高機能群 PDD でどのような結果となるかも確認する必要がある。
- 3) 内分泌かく乱物質の影響があるとするなら、それは PDD 特有な脳障害を引き起こすのか、あるいはより非特異的に知的発達の阻害要因となるかが未解決の疑問として残る。

(本研究の一部は、2004 年 11 月 7 日に開催された、こころの健康科学研究公開シンポジウ

ム。「自閉症の原因を探る. よりよい治療への
手がかりを求めて」で発表した。)

こころの健康科学研究事業.平成 15 年度
総括・分担研究報告書. pp. 38-41.

謝辞

本調査の主旨に理解を示し、承諾いただいた保護者の皆様と、研究協力者として資料を提供して下さった横浜市戸塚地域療育センター半澤直美センター長、同西部地域療育センター北村由紀子センター長、同東部地域療育センター日原信彦所長および同南部地域療育センター菅野美紀所長に深謝いたします。

※

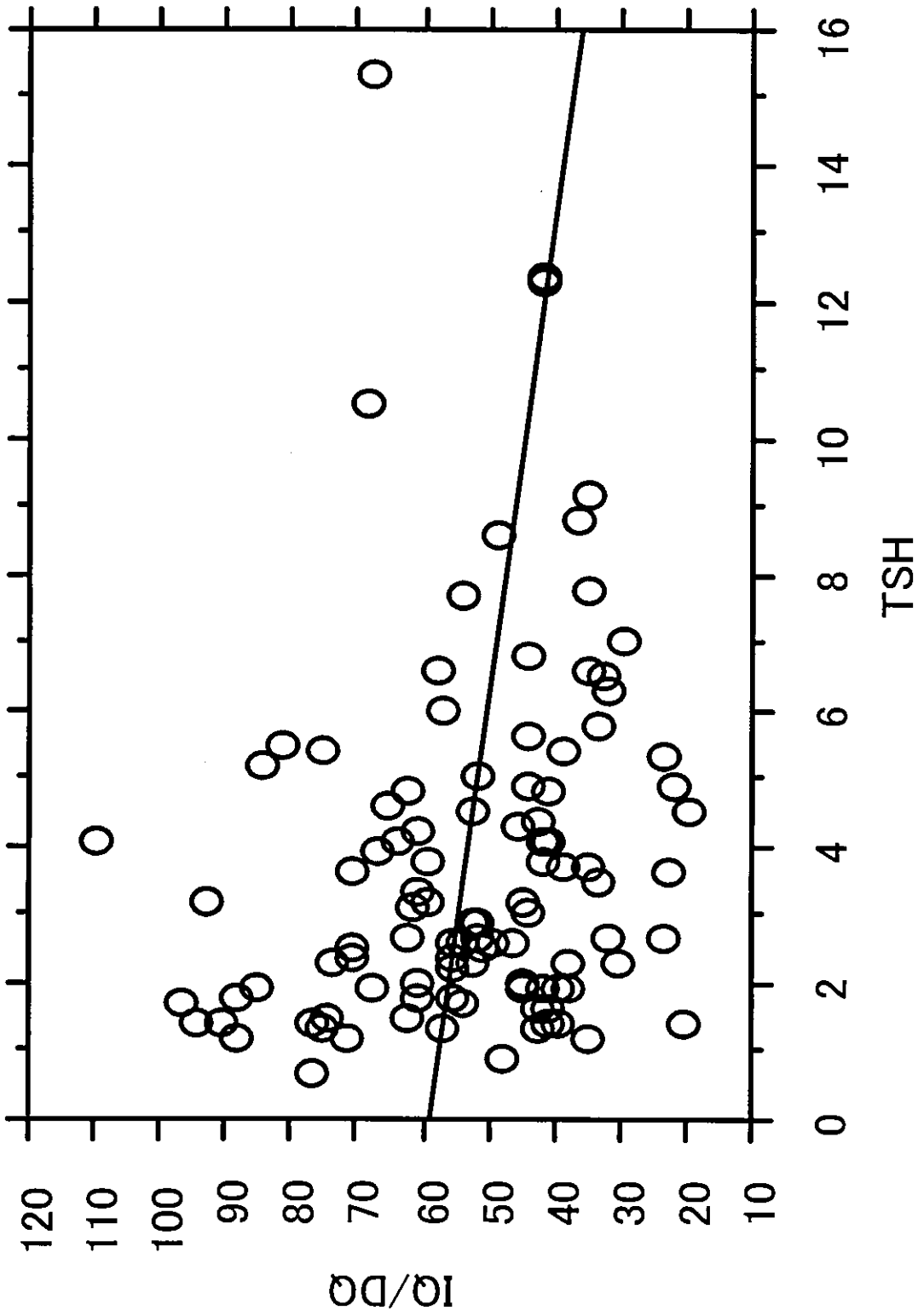
立花克彦 神奈川県立こども医療センター
(平成 14,15 年度分担研究者)

原 仁 横浜市中部地域療育センター
(平成 16 年度より分担研究者)

参考文献

1. 高橋修(2004) 地域療育システムにおける自閉症の診断と説明. 発達障害研究 26:153-163.
2. 原仁(2005) 知的障害児の早期療育の今日的課題. 発達障害医学の進歩第 17 集 診断と治療社.
3. 原仁(2003) 高機能広汎性発達障害-LD/ADHD との関連-. 乳幼児医学・心理学研究 12:37-42.
4. Kato N, Akaike M, Masui A & Naruse H (1992) Brain somatostatin in possible animal models of infantile autism. Naruse H & Ornitz EM (Eds.) Neurobiology of Infantile Autism. Elsevier, pp.363-372.
5. 黒田洋一郎(2003) 子どもの行動異常・脳の発達障害と環境化学物質汚染: PCB,農薬などによる遺伝子発現のかく乱. 科学 73:1234-1243.
6. 原仁,立花克彦,加藤進昌(2004) 新生児マスマスリーニングTSH値およびFT4値と広汎性発達障害-横浜市中部地域療育センターでの予備調査-. 自閉症の原因解明と予防,治療法の開発に関する研究-分子遺伝・環境・機能画像からのアプローチ-. 厚生労働科学研究費補助金.こ

散布図



$IQ/DQ = 58.806 - 1.427 * TSH; R^2 = .04$

Ⅲ. 協力研究報告

自閉性障害に対する遺伝子解析研究

分担研究者 松本 英夫 東海大学医学部精神科学部門 助教授
協力研究者 山本 賢司 東海大学医学部精神科学部門 講師

研究要旨: 自閉性障害は多因子遺伝性疾患のひとつであり、その原因候補遺伝子(群)の同定は、自閉症性障害の病因や病態を明らかにしていく上で重要である。本研究の主要な目的は自閉性障害の病因や病態に関与する遺伝子(群)を明らかにすることである。本研究に対する同意の得られた自閉性障害患者およびその家族、さらに健常対照者の DNA サンプルを用い、患者と健常対照者を比較する患者・対照相関解析、患者およびその両親を用いた連鎖不均衡伝達テストを、いくつかの仮説から選定された原因候補遺伝子に対して行なった。われわれが選定した原因候補遺伝子は①(統合失調症と自閉性障害との症状レベルでの類似性から)神経発達に関連する遺伝子(NOTCH4)、②神経伝達物質の代謝や受容体に関連する遺伝子(Serotonin transporter, Dopamine beta-hydroxylase, Dopamine receptor D4)、③自閉性障害の原因候補領域としてすでに報告されている染色体 2q21-35 領域の原因候補遺伝子(Microtubule associated protein 2, Neuropilin2, Homeobox D3, Caspase 10)などである。結果としては、いずれの遺伝子においても自閉性障害との相関を支持する結果は認められなかった。しかし、並行して測定した serotonin の血中濃度は思春期前の自閉性障害患者で全体的に高い傾向にあることが明らかとなり、従来の報告の他の人種で行なわれた結果と一致した。また、2q21-35 領域に存在する遺伝子のデータベース・サーチでは、この領域には数多くの自閉性障害との相関が期待される遺伝子(てんかんやてんかん発作に関連する遺伝子、甲状腺機能低下症に関連する遺伝子、Homeobox 遺伝子群、細胞内信号伝達に関与する遺伝子など)が存在していることが明らかとなり、今後の解析が期待される領域であることが明らかとなった。このように多角的に、また、多施設で効率よく解析を進めることが本研究の目的を達成するために必要であると同時に、自閉性障害のような多因子遺伝性疾患に関連する遺伝子を同定していく際に問題となる人種間の相違についての検討があり、国際共同研究などが必要になってくるものと考えられた。

A. 研究目的

今日までに行われた自閉症性障害に対する家族研究や双生児研究の結果は、この障害に遺伝的な要因の関与があることや、それが多因子遺伝性疾患であるということを示してきた。しかし、今日までの遺伝子解析研究は、その原因候補遺伝子を同定するまでには至っていない。本研究の主要な目的は自閉症性障害の原因候補遺伝子(群)を明らかにすること

である。

B. 研究方法

DNAサンプルの収集

1. 対象

1) 自閉性障害患者とその両親

東海大学病院精神科外来に通院中で、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition (以下、DSM-IV, American Psychiatric Association), International Classification of

Disease (以下、ICD-10, World Health Organization)の2つの診断基準を用い、2名の児童精神科医により、自閉性障害と診断された患者およびその両親を対象にした。口頭および書面を用いて本研究に対するインフォームド・コンセントを行ったが、自閉性障害患者本人から同意が得られない場合にはその両親から同意を得た。また、6ヶ月間の観察期間中に2つの診断基準から外れる症例は除外した。

2) 健常対照者

DSM-IVのI軸、ICD-10で病名のつかない健常者に自閉性障害患者およびその両親に行ったものと同じインフォームド・コンセントを行い、同意が得られた人を健常対照者とした。

2. 血液採取

上述の自閉性障害患者およびその両親、健常対照者から静脈血20ccを通常の方法で採血した。

3. DNAの抽出とセルライン化

得られた血液10ccから標準的な方法でDNAを抽出し、残りの10ccをEpstein-Barr virusによってリンパ球を形質転換し、セルライン化して保存した。

遺伝子解析

1. 原因候補遺伝子の選定

①(統合失調症と自閉性障害との症状レベルでの類似性から)神経発達に関連する遺伝子

今日の診断基準では自閉性障害と統合失調症は全く異なるものとして分類されているが、対人関係の困難さや奇異な行動、感情表出の乏しさなどの類似する症状などから、歴史的には自閉性障害が小児期発症の統合失調症ではないかと考えられていた時期が存在した。また、若年発症の統合失調症患者は過去に多くの自閉性障害様の症状を呈しているという報告(Watkins JM et al., J Child Psychol Psychiatry

29:865-878, 1988)や自閉性障害と統合失調症の連鎖解析の結果からは重複した領域が原因候補領域として挙げられているという報告(Auranen m et al., Am J Hum Genet 71: 777-790, 2002)などがあり、これら2つの障害は原因となる遺伝子が共通している可能性が考えられる。そこで、2つの障害に関係する遺伝子として、神経発達に関連する遺伝子の中から以下の遺伝子を原因候補遺伝子として選定した。

1) Notch 4遺伝子

Notch 4遺伝子領域には、すでに報告されているいくつかの遺伝的多型が存在する。今回はその中で統合失調症との相関が報告された5つの遺伝的多型((TAA)_n, SNP1, SNP2, (CTG)_n, (TTAT)_n)について、genotypingを行った(Wei J, Nat Genet., 25(4), 376-7, 2000)。この遺伝子に関しては自閉性障害患者(n=95)と健常対照者(n=95)のサンプルを用いた患者・対照相関解析を行った。

②神経伝達物質の代謝や受容体に関連する遺伝子

約30%の自閉性障害患者はserotonin(5HT)の血中濃度が高値であるという報告(Anderson GM et al., J Child Psychol Psychiatry 28: 885-900, 1987)や、自閉性障害のいくつかの症状に選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)が有効であるという報告(McDougle CJ et al., Arch Gen Psychiatry 53: 1001-1008, 1996)など、5HTと自閉性障害との関連は従来から様々な形で報告されてきた。また、Dopamine beta-hydroxylase(DBH)についても自閉性障害患者の家系では、健常対象者と比較すると有意にDBH活性が低いということ(Gamier C et al., J Autism Dev Dis 16: 23-29, 1986)や、自閉性障害患者の母親は優位に血中DBH活性が健常の女性より低いという報告(Robinson PD et al., Am J Med Genet 100: 30-36, 2001)がなされている。また、先述の統合失調症と自閉性障害との類似性などから、

以下の遺伝子を原因候補遺伝子として選定した。

1) Serotonin transporter遺伝子

Serotonin transporter遺伝子領域にはすでに自閉性障害との相関解析が報告されている遺伝的多型がいくつか存在する。今回はこの遺伝子のpromotor領域に位置し、遺伝子の発現に関与しているVariable Number of Tandem Repeat polymorphismの5-HTTLPRについて、既存の方法に基づき、genotypingを行った(Klauck SM et al., Hum Mol Genet, 6(13), 2233-2238, 1997)。この遺伝子に関しては自閉症性障害患者とその両親(n=104 trios)のサンプルを用いた連鎖不均衡伝達テストを行った。並行してserotoninの血中濃度をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)を用いて測定した。

2) Dopamine Beta-Hydroxylase遺伝子

DBHはDopamineをNorepinephrineに変換する反応を触媒する酵素であり、その遺伝子はヒト染色体の9q34領域に位置している。この遺伝子領域には血中のDBH活性と関連する2つの遺伝的多型(DBH5'-ins/del and DBH 444g/a)が存在することが知られている。また、自閉性障害患者の血中DBH活性が低値であるという報告や、自閉性障害患者の母親の血中DBH活性はコントロールと比較して低値を示すことなどがすでに報告されている。これらことから、今回は血中DBH活性と関連のあるDBH5'-ins/delとDBH 444g/aの2つの遺伝的多型を既知の方法に基づいてgenotypingを行い(Cubells J.F. et al., Mol. Psychiatry, 5: 56-63, 2000)、連鎖不均衡伝達テストを行った。

3) Dopamine Receptor D4遺伝子

Dopamine Receptor D4(DRD4)はDopamine receptor D2 familyのひとつであり、今日までに様々な疾患やその臨床特徴との相関が報告されている。特に、自閉性障害とも関係が深い統合失調症とこのDRD4遺伝子との相関は数多くの研究がなされている。DRD4遺伝子はヒト染色体上の11q15.5領域に位置し、今日までに数多くの遺伝的多型が検出されている。そ

の中で、今回はpromoter領域に位置し、DRD4遺伝子の発現に関与することが知られている-521C/Tという遺伝的多型を既知の方法に基づいてgenotypingを行い(Okuyama Y et al., Biochem Biophys Res Commun. 1999; 258(2): 292-5.)、連鎖不均衡伝達テストを行った。

③自閉性障害の原因候補領域としてすでに報告されている染色体2q21-35領域の原因候補遺伝子

近年に行なわれた連鎖解析などの結果では、染色体の2q, 7q, 15q, Xpなどが自閉性障害の原因候補領域として挙げられている。その中で2q領域は今日までに自閉性障害との連鎖を示唆する3つの報告(Figure1)がなされており、他の領域と比較しても興味深い領域である。そこで、われわれは自閉性障害の原因候補領域といわれている2q21-33領域に存在する遺伝子の中で、自閉性障害に関連がありそうな遺伝子をいくつか選定した(National Center of Biotechnology Informationのホームページ上にあるOnline Mendelian Inheritance in Man (OMIM)のOMIM gene map (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/getmap.cgi>)から2q21-33領域に存在する遺伝子をTable.1にまとめ、その中から以下の遺伝子を選定した)。

1) MAP2 (Microtubule associated protein 2)

MAP2は2q34-35に位置し、神経細胞のDendriteの分化に特異的に関与するといわれている蛋白質である。近年、Rett syndrome様の症状を呈していた自閉性障害患者でMAP2を含む領域の広範なdeletionを認めた(Pescucci, C et al., Clin. Genet. 64: 497-501, 2003)という報告あり。

2) Neuropilin2

2q34に位置し、10p12に位置するneuropilin1とともにVascular Endothelial Growth Factor Receptorといわれている蛋白質である。神経

細胞のAxon guidanceやneuronal migrationに関係しているといわれている。Neuropilin1, Neuro pilin2の両方の遺伝子をKnockoutしたマウスではYork sacの血管が少なくなり、胎生期に死亡するといわれている。これらの遺伝子の変異は子宮内での血流に影響を及ぼす。

3)HOXD3 (Homeobox D3)

2q31-q37 に位置し、細胞の位置情報の担い手であるHomeobox D family (1-13)に属する蛋白質のひとつである。HOXD3はCell adhesion processを調節しているといわれている。HOXD3をヒトの細胞内で発現させると細胞の運動能や浸潤能、および転移能が亢進する。HOX familyの中でHOXA1 (7p15-p14.2)は自閉性障害との相関が報告されている。

4)Caspase 10

2q33-q34 に位置し、Apoptosis の signal transduction に関与するICE/CED3 protease family のひとつである。

統計学的解析

Notch 4遺伝子についてはallele frequencyをClump v.1.6を用いて患者・対照間で比較し、その他の遺伝子についてはtransmitted alleleとNon-transmitted alleleをMcNamer's χ^2 valueを算出し有意差検定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は平成13年3月28日に文部科学省・厚生労働省・経済産業省から出された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って設立された東海大学医学部「医の倫理委員会」の承認をすでに受けている。また、東京大学、鳥取大学においてもそれぞれに存在する学内の倫理委員会での承認を受けている。

C. 研究結果

DNAサンプル収集

•DNAサンプルとして
自閉性障害患者 109名分
自閉性障害患者の家系 104家系
(105trios)

•Cell lineとして

Cell line化が終了しているもの
222名分

Stock PBL(末梢血リンパ球)のもの
86名分

これらのサンプル収集と管理を行い、一部を鳥取大学、東京大学に送り、共同で解析可能な形にした(症例のプロフィールはTable2を参照)

遺伝子解析結果

①(統合失調症と自閉性障害との症状レベルでの類似性から)神経発達に関連する遺伝子

1) Notch 4遺伝子

(TAA)n

	2	7	8
A.D.	5	29	94
C	1	32	95
	9	10	12
	5	11	18
	5	9	29
	13	14	
	19	3	
	14	3	

A.D.: Autistic Disorder (n=92)

C : Control (n=94)

T1=6.3092 in 10,000 simulations

p=0.5148

SNP1

	C allele	T allele
A.D.	125	65
C	119	71

A.D.: Autistic Disorder (n=95)

C : Control (n=95)

T1=0.4122 in 10,000 simulations

p=0.5953

SNP2

	A allele	G allele
A.D.	80	110
C	90	100

A.D.: Autistic Disorder (n=95)

C : Control (n=95)

T1=1.0644 in 10,000 simulations

p=0.3610

(CTG)n

	8	9	10	11
A.D.	29	68	79	14
C	31	71	75	13

A.D.: Autistic Disorder (n=95)

C : Control (n=95)

T1=0.2723 in 10,000 simulations

p=0.9696

(TTAT)n

	7	9	10
A.D.	0	1	109
C	1	2	116

	11	12
	73	7
	62	5

A.D.: Autistic Disorder (n=95)

C : Control (n=93)

T1=2.7385 in 10,000 simulations

p=0.6409

②神経伝達物質の代謝や受容体に関連する遺伝子

1) Serotonin transporter遺伝子

5-HTTLTR

	S/S	S/L	L/L
Patients(n=104)	61	33	10
Fathers (n=104)	61	39	4
Mothers (n=104)	62	36	6

S: Short allele (14 VNTR)

L: Long allele (16 VNTR)

Allele Frequences

	S	L
Patients(n=104)	0.74	0.26
Fathers (n=104)	0.77	0.23
Mothers (n=104)	0.77	0.23

Transmission Disequilibrium Test (TDT)

Transmitted	Not Transmitted	
	S	L
S	123	31
L	44	10

McNamer's $\chi^2 = 1.92$, $p=0.17$ Odds ratio = 0.705, with a 95% C.I. extending from 0.430 to 1.141

Figure2, 3にSerotoninの血中濃度を自閉性障害患者およびその両親についてプロットしたグラフを示した。自閉性障害患者は思春期前にSerotoninの血中濃度が高い傾向にあることが明らかになった。また、思春期を過ぎると血中濃度は成人と同じような値になっていることも明らかとなった。

2) Dopamine Beta-Hydroxylase遺伝子

DBH5'-Ins/Del polymorphism

Genotype				
	Sex	Del/D el (%)	Del/I ns (%)	Ins/In s (%)
Aut	F, M	20 (19.2)	50 (48.1)	34 (32.7)
Mo	F	20 (19.2)	56 (53.2)	28 (26.9)
Fa	M	15 (14.4)	61 (58.7)	28 (26.9)
volunteers	F	15 (12)	73 (58.4)	37 (29.6)
	M	14 (14.6)	56 (58.3)	26 (27.1)

Allele frequencies

	Sex	Del	Ins
Aut	F, M	0.43	0.57
Mo	F	0.46	0.54
Fa	M	0.44	0.56
volunteers	F	0.41	0.59
	M	0.44	0.56

* Case-control study:

Autistic patients v.s. Healthy volunteers (total):
Genotype; T1=3.5261, p=0.1693,
Allele frequencies; T1=0.0535, p=0.8658

Mothers v.s. Healthy volunteers (Female):
Genotype; T1=2.2943, p=0.3192,
Allele frequencies; T1=1.1400, p=0.2954

Transmission Disequilibrium Test (TDT)

Transmitted	Not Transmitted	
	D	I
D	35	55
I	62	56

McNemar's $\chi^2 = 0.308$, $p = 0.5791$

Odd ratio = 1.127, with 95% C.I. extended from 0.771 to 1.651

DBH444g/a polymorphism

Genotype				
	Sex	a/a (%)	a/g (%)	g/g (%)
Aut	F, M	78 (75)	25 (24.0)	1 (1.0)
Mo	F	82 (78.9)	20 (19.2)	2 (1.9)
Fa	M	83 (79.8)	20 (19.2)	1 (0.9)
volunteers	F	93 (74.4)	30 (24.0)	2 (1.6)
	M	74 (77.1)	21 (21.9)	1 (1.0)

Allele frequencies

	Sex	a	g
Aut	F, M	0.87	0.13
Mo	F	0.88	0.12
Fa	M	0.89	0.11
volunteers	F	0.86	0.14
	M	0.88	0.12

* Case-control study

Autistic patients v.s. Healthy volunteers (total):

Genotype; T1=0.1210, p=0.9574,

Allele frequencies; T1 = 0.0009, p = 1.0000

Mothers v.s. Healthy volunteers (Female):

Genotype; T1=0.7722, p=0.7108;

Allele frequencies; T1 = 0.4363, p = 0.5763

Transmission Disequilibrium Test (TDT)		
Transmitted	Not Transmitted	
	a	g
a	164	19
g	22	3

McNemar's $\chi^2 = 0.098$, $p = 0.7548$

Odd ratio = 1.158 with 95% C.I.

extended from 0.598 to 2.262

3) Dopamine Receptor D4遺伝子
-521C/T polymorphism

	C/C	C/T	T/T
	Patients(n=104)	16	48
Fathers (n=104)	14	48	42
Mothers (n=104)	14	63	27

Allele Frequences

	C	T
	Patients (n=104)	0.38
Fathers (n=104)	0.37	0.63
Mothers (n=104)	0.44	0.56

Transmission Disequilibrium Test (TDT)

Transmitted	Not Transmitted	
	C	T
C	28	52
T	59	69

McNemar's $\chi^2 = 0.324$, $p = 0.5690$

Odd ratio = 0.881, with 95% C.I.

extended from 0.595 to 1.302

③自閉性障害の原因候補領域としてすでに報告されている染色体2q21-35領域の原因候補遺伝子

MAP2 (dbSNP: 2239672)

	g/g	g/t	t/t
	Patients(n=105)	61	37
Fathers (n=105)	58	43	4
Mothers (n=105)	66	37	2

Allele Frequences

	g	t
	Patients(n=105)	0.76
Fathers (n=105)	0.76	0.24
Mothers (n=105)	0.80	0.20

Transmission Disequilibrium Test (TDT)

Transmitted	Not Transmitted	
	g	t
g	124	35
t	45	6

McNemar's $\chi^2 = 1.013$, $p = 0.3143$

Odds ratio is 0.778, with a 95% confidence interval

extending from 0.485 to 1.237

Neuropilin2 (dbSNP: 849555)

	c/c	c/t	t/t
	Patients(n=105)	7	36
Fathers (n=105)	5	36	64
Mothers (n=105)	1	46	58

Allele Frequences

	c	t
	Patients(n=105)	0.24
Fathers (n=105)	0.22	0.78
Mothers (n=105)	0.23	0.77

Transmission Disequilibrium Test (TDT)

Transmitted	Not Transmitted	
	c	t
c	23	27
t	37	123

McNemar's $\chi^2 = 1.266$, $p = 0.2606$

Odds ratio is 0.730, with a 95% confidence interval

extending from 0.427 to 1.231

同様な形でひとつの遺伝子につき2つかた3つのSNPについて解析を行ったが、明らかな連鎖不均衡は認められなかった。

D. 考察

Notch 4遺伝子はNotch familyに属し、中枢神経系の発達制御に関与する複数の報告がなされている。また、この遺伝子と統合失調症との相関が近年になって報告されており、従来からいわれている統合失調症と自閉性障害との症状レベルの類似性から考えても、自閉性障害の原因候補遺伝子のひとつと考えられる。しかし、今回のわれわれの結果では明らかな相関は認められなかった。Notch 4遺伝子解析上の問題として、①患者・対照相関解析であり、population stratificationの影響を受けている可能性があること、②サンプル数が少ないことなどが考えられた。これらに対し、今後はサンプル数を増やすことやFamily basedのassociation studyを行う必要があると考えられた。

また、自閉性障害患者の約30%で血中Serotonin濃度が上昇しているという報告がなされており、この神経伝達物質が感情・不安・衝動性など多くの精神症状と関連している事実から考えても、Serotoninに関連する遺伝子は自閉性障害の原因候補遺伝子である。実際、今日

までに Serotonin transporter 遺伝子の promoter領域に存在する5-HTTLPRと自閉性障害に関する報告は数多く混沌としている (Table3)。今回、初めてわれわれはJapanese populationを用いて、この遺伝的多型と自閉性障害との連鎖不均衡伝達テストを行った。結果として、明らかな連鎖不均衡は認められなかった。一方、並行して測定したSerotoninの血中濃度は思春期前の自閉症患者でやや高い傾向があった。従来から他の人種では自閉性障害患者のSerotonin血中濃度が高値であることが報告されている。日本人のサンプルを用いて初めて行なったわれわれの結果でも、思春期前のSerotonin血中濃度は高い傾向にあり、成人になるにしたがって、健常成人の正常値に近づく傾向があることが明らかとなった。Serotoninは神経発達に関しても重要な役割を果たしていることが知られており、思春期前の

Serotonin血中濃度の高値が何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。

DBHと自閉性障害については血中DBH活性との関連が報告されてきた。自閉性障害患者とその家族は血中DBH活性が低値であるという報告や、自閉性障害患者の母親の血中DBH活性はコントロールと比較して低値を示すことなどがすでに報告されている。また、DBH遺伝子は自閉性障害との関係がよく取りざたされているtuberous sclerosisの原因候補領域と連続していることが知られている。これらの事実から、血中DBH活性と関連のある2つの遺伝的多型と自閉性障害との相関を連鎖不均衡伝達テストで解析したが連鎖不均衡は認められなかった。近年、自閉性障害患者の母親の血中DBH活性および活性が成人ボランティアよりも低下しており、自閉性障害患者の子宮内環境との言及する報告 (Robinson PD et al., Am J Med Genet, 100:30-36, 2001)もある。われわれも健常成人女性125名と男性96名を用い、DBH遺伝子の2つの多型について患者・対照相関解析でも比較を試みたが、自閉性障害患者の母親が有意にDBHの活性が低いalleleを多く有しているということはなく、Robinsonらの結果を支持するには至らなかった。

DRD4遺伝子についてはexon3に存在する48bpのVNTRと自閉性障害との相関がすでに報告され、否定されている。近年、DRD4の遺伝的多型は自閉性障害とも関連が深い統合失調症の臨床特徴や治療反応性などと相関があることが報告されてきている。今回は-521C/Tと自閉性障害との相関を連鎖不均衡伝達テストで解析したが連鎖不均衡は認められなかった。

自閉性障害の原因候補遺伝子を同定していくために、現在も世界中で大規模な連鎖解析や相関解析が行われている。近年までに2q, 7q, 15q, 16p, Xpなどが原因候補領域として報告されており、中でも2q領域は自閉性障害との連鎖の弱いものを含めて、3つの報告がなされている (IMGSAC, Am J Hum Genet, 69, 570-581, 2001; Buxbaum JD et al., 68,

1514-1520, 2001; Philippe et al., Hum Mol Genet 8, 805-812, 1999)。それらの結果では、現時点での2q領域における自閉性障害感受性領域は概ね2q21-33に落ちている (Fig.1)。

この2q21-33領域には神経細胞の発達や分化に必要な転写因子(TBR-1; T-box brain 1, DLX1,2; Distal-less 1, 2など)や、細胞の位置情報の担い手であるHOX familyの遺伝子(HOXD1-13)、神経細胞内のsignal transductionに関係する遺伝子(cAMP-GEFII; cAMP guanine nucleotide exchange factor II, CHN1; Chmerin1など)が含まれており、発達障害としての自閉性障害の病因や病態を考える上で原因となりそうな遺伝子が数多く存在している。Bacchelli E et al.ら(Mol Psychiatry, 8,916-924, 2003)はこれらの遺伝子のうち、TBR-1, GAD1 (Glutamic acid decarboxylase 1), DLX1,2, cAMP-GEFII, CHN1, ATF2 (Activating transcription HOXD1, NEUROD1 (Neurogenic differentiation 1))について自閉性障害との相関解析を行っている。明らかな相関を示唆する結果は得られなかったが、cAMP-GEFIIではアミノ酸置換を伴ういくつかの多型が自閉性障害患者のみに分離していたことを報告している。しかし、現在までの知見では自閉性障害の病態や病因と深く関わる遺伝子(群)は未だに明らかとなっていないのが実情と思われる。

今回、われわれは2q領域に存在する自閉性障害の原因候補遺伝子をリストアップ (Table.1)し、その中から神経細胞のDendriteの分化に特異的に関与するといわれているMAP2、神経細胞のAxon guidanceやneuronal migration、血管新生に関係しているといわれているneuropilin2、HOXD familyであるHOXD3、Apoptosisのsignal transductionに関与しているといわれているCaspase10を自閉性障害の原因候補遺伝子として連鎖不均衡伝達テストによる解析を行った。結果として、相関を示唆する所見は得られなかった。しかし、この

2q21-33領域には他にも数多くの興味深い遺伝子が存在しており、今後の解析が期待される。興味深い遺伝子としては、自閉性障害患者にてんかん合併率が高いことなどから、てんかんやてんかん発作に関連するといわれている遺伝子(CACNB4; Calcium channel, voltage-dependent, beta 4 subunit, SCN2A1; Sodium channel, voltage-gated, type II, alpha-1 polypeptide, SCN1A; Sodium channel, voltage-gated, type I, alpha polypeptide, 3-Feb; Convulsions, familial febrile, 3 など)や、Hypothyroidismとの相関がいられている遺伝子(PAX8; Paired box homeotic gene-8, CTLA; Cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase-4など)、HOXD gene family、細胞内情報伝達に関係するといわれているCREB1(cAMP-response element-binding protein-1)などが今後の原因候補遺伝子となり得るものと思われ、今後はそれらについての解析を進めていく予定である。

E. 結論

2q21-33領域に位置している4つの遺伝子について、自閉性障害との相関を連鎖不均衡伝達テストを用いて解析を行なった。結果としては、相関を支持する結果が得られなかったが、この領域には他にも原因候補遺伝子となりうる数多くの遺伝子があり、今後も解析が必要であるものと思われた。

一方、これらの研究と並行して自閉性障害の遺伝子解析研究をさらに発展させるためには、人種間の相違についての検討を進めていく必要があるものと思われる。多くの多因子遺伝性疾患がそうであるように、自閉性障害にも人種により関与している遺伝子やその関与の度合いが異なる可能性がある。ある一定のサンプリングの基準により集められる人種を超えた自閉性障害の家系解析が可能であれば、その点を明らかにしていくために大きく貢献するものと思われる。従って、今後は国際共同研究のような形での自閉性障害に対する遺伝子解析研究が必要であ

ると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Koishi S, Yamazaki K, Yamamoto K, Koishi S, Enseki Y, Nakamura Y, Oya A, Yasueda M, Asakura A, Aoki Y, Atsumi M, Inomata J, Inoko H, Matsumoto H: Notch4 gene polymorphisms are not associated with autism in Japanese population. Am J Med Genet. 125B(1):61-2, 2004

2) Koishi S, Yamamoto K., Matsumoto H., et al: Serotonin transporter gene promoter polymorphism and autism: a family-based genetic association study in Japanese population. Brain & Development (submitted)

3) Yamamoto K., Koishi S., Koishi S., et al: Dopamine Beta Hydroxylase gene polymorphisms and autism. Am J Med Genet

2. 学会発表

1) 山本賢司, 山崎晃資, 佐藤慎子, 小石誠二, 安枝三哲, 朝倉 新, 渥美真理子, 猪股丈二, 猪子英俊, 松本英夫: NOTCH4 遺伝子の遺伝的多型と自閉症との関連について. 第25回日本生物学的精神医学会. 2003.4

2) 佐藤慎子, 山崎晃資, 山本賢司, 小石誠二, 安枝三哲, 朝倉 新, 渥美真理子, 猪股丈二, 猪子英俊, 松本英夫: 日本人集団におけるセロトニントランスポーター遺伝子プロモーター領域の遺伝的多型(5-HTTLPR)と自閉症との関連について. 第25回日本生物学的精神医学会. 2003.4

3) Yamamoto K, Sato-Koishi S, Koishi S,

Natsume N, Yamazaki K, Hosaka T, Nanba E, Sasaki T, Kato N, Matsumoto H: Dopamine Beta-Hydroxylase gene polymorphisms and Autism. The International Congress on Biological Psychiatry, 2004.2

4) Yamamoto K, Sato-Koishi S, Koishi S, Natsume N, Yamazaki K, Nanba E, Sasaki T, Kato N, Matsumoto H: Dopamine α -related gene polymorphisms and Autism., the 16th World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Berlin, Germany, 2004.8

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

Table1: Candidate gene for Autism on 2q21-33

Location	Symbol	Title	MIM #	Disorder
<u>2q12-q14</u>	PAX8	Paired box homeotic gene-8	<u>167415</u>	<u>Hypothyroidism, congenital, due to thyroid dysgenesis or hypoplasia, 218700 (3)</u>
<u>2q22</u>	ZFX1B, SMADIP1, SIP1	SMAD-interacting protein 1 (zinc finger homeobox 1B)	<u>605802</u>	<u>Mowat-Wilson syndrome, 235730 (3)</u>
<u>2q22-q23</u>	CACNB4	Calcium channel, voltage-dependent, beta 4 subunit	<u>601949</u>	<u>Epilepsy, juvenile myoclonic, 606904 (3); Epilepsy, generalized idiopathic, 600669 (3); Ataxia, episodic (3)</u>
<u>2q22-q23</u>	NR4A2, NURR1, NOT, TINUR	Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2	<u>601828</u>	<u>[Parkinson disease], 168600 (3)</u>
<u>2q23-q24</u>	3-Feb	Convulsions, familial febrile, 3	<u>604403</u>	<u>Convulsions, familial febrile, 3 (2)</u>
<u>2q23-q24</u>	SCN2A1, SCN2A	Sodium channel, voltage-gated, type II, alpha-1 polypeptide	<u>182390</u>	<u>Seizures, afebrile, 604233 (3); Seizures, benign familial neonatal-infantile, 607745 (3)</u>
<u>2q24</u>	BFIC3	Benign familial infantile convulsions-3	<u>606052</u>	<u>Convulsions, benign familial infantile, 3 (2)</u>
<u>2q24</u>	SCN1A, GEFSP2	Sodium channel, voltage-gated, type I, alpha polypeptide	<u>182389</u>	<u>Epilepsy, generalized, with febrile seizures plus, type 2, 604233(3); Myoclonic epilepsy, severe, of infancy, 607208 (3)</u>
<u>2q31</u>	DURS2	Duane retraction syndrome 2	<u>604356</u>	<u>Duane retraction syndrome 2 (2)</u>
<u>2q31</u>	SP3	Sp3 transcription factor	<u>601804</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD3, HOX4A	Homeo box-D3	<u>142980</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD4, HOX4B	Homeo box-D4	<u>142981</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD9, HOX4C	Homeo box-D9	<u>142982</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD10, HOX4D	Homeo box-D10	<u>142984</u>	<u>Vertical talus, congenital, 192950 (3); Charcot-Marie-Tooth disease, foot deformity of (3)</u>
<u>2q31-q32</u>	HOXD8, HOX4E	Homeo box-D8	<u>142985</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD11, HOX4F	Homeo box-D11	<u>142986</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD1, HOX4G	Homeo box-D1	<u>142987</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD12, HOX4H	Homeo box-D12	<u>142988</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD13, HOX4I, SPD	Homeo box-D13	<u>142989</u>	<u>Synpolydactyly, type II, 186000 (3); Brachydactyly, type E, 113300(3); Brachydactyly, type D, 113200 (3); Synpolydactyly with foot anomalies, 186000 (3)</u>
<u>2q31.2-q3</u>	HAT1	Histone acetyltransferase-1	<u>603053</u>	
<u>2q32</u>	ATF2, CREB2	Activating transcription factor 2	<u>123811</u>	
<u>2q32</u>	DLX1	Distal-less homeo box-1	<u>600029</u>	
<u>2q32</u>	DLX2, TES1	Distal-less homeo box-2	<u>126255</u>	
<u>2q32</u>	NEUROD1, NIDDM	Neurogenic differentiation 1	<u>601724</u>	<u>[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent], 125853 (3)</u>