

墓穴を掘った遺伝子研究マークブラックスル博士の話

遺伝子が自閉症の原因ではないことが新たな自閉症コンソーシアム研究により(またもや)判明



文責: マーク・ブラックスル (Mark Blaxill)

自閉症ゲノムプロジェクトコンソーシアム (AGPC) は、少なくとも一つの事項に関して評価に値する。彼らは、科学的に些細なことをいかに大げさに宣伝するかを知っている。

AGPC は先月ニュースをにぎわせ、全世界をあげての祝典に至った。英国では「自閉症研究で遺伝子の画期的解明」と新聞に大きく取り上げられた。『シドニー・モーニング・ヘラルド』は「遺伝子と自閉症の関連を確認」と報じ、『ロサンゼルス・タイムズ』はやや慎重に、「自閉症に関連している可能性がある新たな遺伝子を大規模な研究で同定」と報じた。この報道合戦には実際的な応用を示唆するものも含まれ、ロンドンの『デイリー・ミラー』の報道では、「自閉症に関する発見が新たな試験につながる可能性」を約束し、また一方で『ビジネスウィーク』は商業的チャンスをより直接的に取り上げ、「自閉症と遺伝子との関連が早期発見・早期治療につながる可能性」を報じた。

この映画は前に見たことがある。いや本当に、自閉症の遺伝子に関する脚本のことを単に比喩的に再現しているのではなく、実際の映画である。『恋はデジャ・ブ (Groundhog Day)』というタイトルだった。毎日、何回寝ても同じ日が始まるビル・マーレイが演じた主人公のように、自閉症遺伝子ハンターは、過去の失敗を十分自覚しながら、何度も何度も同じようにニュースをにぎわせる。一方マスコミのほうも、映画のマーレイの旅の道連れのように、おめでたいほど昔のことをさっぱり忘れ、嬉々として毎回毎回飛び出していく。

遺伝子解析で再び発見・・・そうでもないと思うが。

いったい何にそれほど興奮しているのかと、疑問に思うかもしれない。簡単に言うと、特定種類の希少な遺伝的突然変異(CNV、すなわちコピー数多型と呼ばれている)が、対照よりも自閉症症例のDNAに認められる頻度が高いというエビデンスをAGPCが報告したのである。これまでの自閉症-CNV研究とは異なり、今回の著者らは、1個人あたり突然変異総数が自閉症では多いとは報告していない。そうではなく、AGPCによると、自閉症症例に認められる特殊な突然変異が、活性遺伝子上に存在する頻度が高かったということである。この「希少な遺伝子CNVの全体的負担が高いこと」は、自閉症ゲノム上のCNVの頻度ではなく位置が、生物学的作用を阻害している可能性が高いことを示唆している、というのがこの研究の著者らの見地である。

CNVについて分かっていることの一つは、CNVに2つの種類があることである。一方は相対的にコピー数が少ない場合、すなわち欠失であり、もう一方はコピー数が多い場合、すなわち重複である。AGPCの研究ではその双方を自閉症に関連付けようと試みた。しかしAGPCの報告の場合、これら2種類のCNVを巡る論拠の一貫性は、何十年にもわたる自閉症遺伝子探求での有望な進展を報告する彼らの能力よりはるかに低い。

驚くべきことではないが、小さな活字のニュースの中に、自閉症の子どもを持つ家族にとって励みになるものはほとんどなく、CNVの異質性に関してもほとんど説明されていない。とりわけAGPCの著者らは、遺伝子の欠失と重複のどちらが自閉症問題の原因なのかを正確に指摘できていない。彼らはすべての遺伝子全体を通じて、自閉症症例のDNAでは重複ではなく欠失のほうが多いという計算をしている。いわゆる「ASD関連」遺伝子(詳細は以下に記載)サブセットに関しては、欠失ではなく重複が問題なのであるとしているが、これらすべてのCNVから因果関係に関する知見を引き出すとなると、重複ではなく欠失を取り上げている。

したがってAGPCに対し、ここに単純な質問がある。欠失と重複のどちらが自閉症に関連しているのか？

この場合もまた驚くべきことではないが、その答えは、彼らが作り上げる論拠によって変わってくる。欠失から重複へと急展開し、また反転することから、AGPCが徐々に撤退していることが明らかになる。それは客観的所見からの撤退であり、疑わしい、したがって巧みに操ることが可能な論理に向かったの前進である。

彼らのエビデンスのうちで最も関心を誘う部分、最も積極的に打ち出している所見は、欠失に関するエビデンスの指摘である。この所見は、自閉症ではない対照と比較して自閉症ゲノムに存在するCNVの頻度を調べたAGPCの徹底的な解析から得られたものである。彼らは陽性結果をはなやかに誇示して報告しているが、研究論文(補足資料の74ページを含む)を注意深く読めると、結果の大多数が実は陰性であったことがすぐに分かる。最も驚くべき点は、自閉症の被験者と対照被験者間で突然変異の割合にまったく差がないことで、これは過去の数件の研究に反す

る結果である。実はあらゆる次元において、AGPC チームは自閉症被験者と対照被験者間に CNV の点で何らの差も認めていない。1 標本あたり CNV 数に関してどちらかが多いということはなく、CNV を有する標本の割合、損傷した DNA の総量、ゲノムコピー数の個人差の平均のいずれにも差はない。これは欠失と重複や、コピー数の多さ、少なさについても当てはまる。その上、自閉症 1 例発症の家族(1 例発症家族)と、自閉症複数発症の家族(複数発症家族)の間でも差がなかった。

重要な一つの所見は、自閉症症例における CNV の位置、すなわち、蛋白質をコードしているゲノムの小分画である活性遺伝子上の CNV の位置の特異性に依拠している。そしてこの場合も AGPC は、活性遺伝子上の欠失 DNA の頻度が自閉症ゲノムでは高いことを認めている。これは、革命的とはとても言えないものの興味深い所見である。しかし基本的に、因果関係の説明にはまっただけになっていない。自閉症ゲノムの遺伝子領域だけについて突然変異の割合に差があるという示唆が検査対象の生物学の範囲を縮小するとしても、最近の推定値によると約 21,000 個である、蛋白質をコードしているヒト遺伝子全体についての差でなければならない。

したがって、自閉症では遺伝子 DNA 欠失の割合が高いという示唆は興味深い、AGPC がより特異的な何かを探る必要があるのは明らかである。そしてこの場合も、彼らの欠失のエビデンスは明らかではない。というのも、すべての遺伝子領域においては欠失が多いようであったが、最も関心の高い遺伝子に関しては欠失の割合に実際には差がなかったからである。この研究では、自閉症の正統派の研究者 170 人以上が共著者として列記されている。これら研究者は長年にわたり、「自閉症遺伝子」を同定するために長時間の研究を続けてきた。そしてその期間に、かすかな信号(一貫性をもって反復できることは稀であり、棄却されることが多い信号)、すなわち自閉症に関連していると彼らが考える遺伝子の長いリストを蓄積してきた。しかし、彼らが推定する「稀少な遺伝子欠失の全体的負担」をクローズアップするときになると、AGPC は、彼らがあんなにも長い時間をかけて自閉症と関連付けようとしてきた遺伝子の長いリストと欠失の負担を関連付けることができなかった。

実は、より綿密に点検してみると、欠失という発見は著者らにとって墓穴を掘るものだった。自閉症症例と対照の欠失の割合は、自閉症に関連しているあらゆる種類の遺伝子に関して、事実上まったく同一だったのである。したがって、自閉症においては遺伝子 DNA 欠失の割合が高いという、「画期的」とされる発見にもかかわらず、著者らは、自分たちのデータから何らかの種類の生物学的事例を救い出すためには、CNV のもう一つの側面である重複を取り上げざるを得なかったのである。

この目的から彼らは、以下のような3つの異なる短い遺伝子リストに基づいて、第2の解析を実施している。

- 1) 自閉症への感受性を高めることで知られている脆弱 X 症候群、神経線維腫症、スミス-レムリ-オピッツ症候群、結節硬化症などの遺伝子症候群のマーカ―(「ASD 関連」)、
- 2) これまでの自閉症研究で示唆されてきた遺伝子(「ASD 候補」)、および
- 3) 自閉症に関連付けられたことはないが、他の知的障害に関連する遺伝子(「ID」)。

この2回目の解析で彼らは、「ASD 関連」遺伝子の重複の割合が、わずかではあるが有意に高いと報告している。報告はそれだけである。(欠失も重複も ID 遺伝子リストに関しては有意ではないが、すべて合わせると、わずかな ID 効果がかろうじて有意であった)

しかし、「ASD 候補」遺伝子 100 個以上に関する結果がすべて陰性であったことは、何十年にも及ぶ自閉症研究のお粗末な敗北である。『恋はデジャ・ブ』がお気に入りの誰かで、HOXA1 遺伝子、カドヘリン 10 遺伝子、セロトニントランスポーター遺伝子に関する昔の報道合戦を覚えている人はいるだろうか？ AGPC の「ASD 候補」を構成している、これまで派手に宣伝されてきた遺伝子の長いリストの中で陽性をにおわすものさえない。

その上、重複については結果陽性であったが、その効果は取るに足りないものである。ASD 関連遺伝子の重複という唯一有意な発見についても、人口寄与危険度割合(PAR)は 2%未満である。可能な限り最良のシナリオ(ID 遺伝子の欠失と重複、および ASD 関連遺伝子の欠失の個々には有意でない効果を彼らが自分たちの手柄としているシナリオ)の場合でも、PAR は 3.3%である。

当然ながら、「長年にわたる努力の結果、数百万ドルの資金による AGPC の研究で、遺伝子突然変異と自閉症症例との関連は 2%未満であることが分かった」などと新聞で取り上げることは決してない。しかし、小さな活字の中から明らかになった真実は、この脆弱な発見には「画期的」と呼ばれる権利はないということである。これらの ASD 関連や ID 関連症候群に関連する遺伝子異常の大半は、ほとんどないくらいに稀である。そのうちで自閉症の「原因」である遺伝子は皆無であり、これらは単に感受性を高めるだけである。そして示唆されている生物学的機序も、「ASD 関連」や「ID」としてまとめられる数多くの症候群と同様に多種多様である。これは単に、組み立てられ、力づくで捻じ曲げられた発見であり、綿密に点検するとバラバラに崩れる。このような針小棒大な科学的発見を再現できるのだろうか？お手並みを拝見しようではないか。

どちらかと言えば根拠のないこのようリストに基づく第 2 の解析の次に、研究者らは、かすかな CNV 信号の生物学的機序の可能性を調べるため、第 3 のアプローチに向かっている。この最後のアプローチでは、遺伝子が産生する蛋白質間の既知の代謝的相関に基づいて、他のグループが「遺伝子セット」として集合させた遺伝子群(5~700 個の遺伝子クラスター)を検討している。

この最後の解析で AGPC の研究者らは、自閉症症例に認められた突然変異遺伝子が、関連遺伝子の特定のサブセットに集合する傾向があるかどうかを調べた。

この 3 回目のアプローチで AGPC チームは、一瞬のぼせ上がった重複から離れて欠失に戻っている。同定可能な生物学的経路に突然変異遺伝子が集合しているかどうかの解析では、「遺伝子セットで対照よりも自閉症症例のほうが有意に多かったのは欠失のみであった」

遺伝子セットに関するこのような解析結果から、何か価値あるものがもたらされるのか？ 自閉症の変化した代謝に関して、自閉症の原因、予防あるいは治療の手がかりとなるような知見が得られるのか？ 著者らは、それほど解釈することもなく解析結果を報告する中で、自分たちの研究が「最終的には相関する経路へとつながる」可能性という希望だけを提示している。このような膨大な投資から最終的には何かいいものが引き出されることを期待しよう。しかし、「欠失が多い」とされているこのような経路のどれかが、自閉症の予防あるいは治療についての実用的な知見に、近いうちにつながると、ほんのわずかでも考えられるだろうか？

期待しないほうがいいだろう。

悪魔は細部に宿る

これまでの批評の中で、AGPC の論文の基本的エビデンスは、派手な誇大宣伝はさておき、現時点では信頼できることを前提としてきた。数多くの著者ら、おそらくは厳格な査読、そして世に聞こえたジャーナル『ネイチャー』のお墨付きとなれば、どうあろうとも、AGPC の著者らが用いた方法の完全性と、それによって得られた結果の妥当性は、少なくとも信頼できると期待するはずである。そうではないだろうか？

しかし・・・

最低限の品質基準に関して、『ネイチャー』が『ピディアトリクス』（米小児科専門誌）（ああ、『ピディアトリクス』よ！ Verstraeten et al, 2003、Madsen/Thorsen et al, 2003、そして Fombonne, 2000 のようなご立派な試験デザインをかくまったジャーナル！）のレベルまで落ちたと言うつもりはないが、AGPC の試験デザインのいくつかの側面には眉をひそめざるを得ない。最も基本的なレベルで、特筆すべき問題が 2～3 飛び出す。

- 症例と対照が適合していない。症例群と対照群が可能な限り近似すべきであることは、高品質のケースコントロール研究の基本原則である。AGPC の研究では、奇妙なことに、AGPC の自閉症被験者の人口統計学的特性がまったく報告されていないのである。

しかしながら、特性が報告されている対照集団と症例集団との間に大きな差があることはほぼ確実である。一例を挙げると、対照集団は 69%が女性であるが、症例集団はほぼ確実に不釣り合いなほどに男性が多い。さらに、女性のほうが非常に多いこの群の平均年齢は標本収集時に 39 歳である。自閉症被験者の年齢はほぼ確実にそれより若い。試験対象集団の性別と年齢の不整合がこれほど大きいと、あらゆる種類の興味深い問題が提起される。女性の対照群が突然変異による損傷を受けにくく、突然変異の割合が低いとしたらどうなるか？生年月日が CNV の重要な危険因子だとしたらどうなるか？報告されていない他の何らかの群間の不整合が、報告されている CNV のわずかな群間差の原因だとしたらどうなるか？症例と対照が厳密に整合していないと、2 群間の有意差の報告はすべて疑わしい、と言うだけで十分であろう。

- *自閉症標本は解析から除外された率が高い。* あらゆる CNV 研究がそうであるように、欠失または重複とみなされる DNA の微細な変化を検出するとなると、品質管理問題が数多く発生する。実際、遺伝子の重複・欠失の解釈に際して品質管理の重要性を認識するには、CNV 研究の「方法」の項を詳しく読む必要があるだけである。AGPC の報告の場合、CNV に関する結果の信頼性を確保するため厳しい努力が払われたことが明らかであるにもかかわらず、結果は単なる作り事である可能性が残る。なぜか？それは症例標本と対照標本の出所がまったく異なるからである。自閉症標本の出所は様々なコンソーシアム・メンバーであり、対照標本の出所は「嗜癖・遺伝子・環境に関する研究」である。これら 2 つの出所間で標本の取扱いに差はなかっただろうか？知るの難しいが、その可能性があったのは確実である。「方法」の項を詳しく読んでみると、品質上の理由で解析から除外された自閉症標本の率(11.2%)は、対照標本の除外率(6.2%)のほぼ 2 倍であることが分かる。
- *重複した報告によって結果が偶発的なものになる可能性が永続する。* 記述されている各方法を区別するのが難しくしている問題が一つある。それは、自閉症群での結果の報告が重複している可能性である。AGPC の自閉症標本は少なくとも一部は、AGRE(自閉症遺伝子資源交換組織)から提供された自閉症症例に依拠している。AGRE の症例は何回も用いられ、同じ標本が複数の研究に含まれるため、AGPC の報告でも CNV に関する結果の重複が、少なくともある程度は生じる。

しかし、前記のような 3 つの基本的問題よりも重要なのは、この研究の中でも特に著者らが生物学的妥当性を追求する中で構築した独自の概念的枠組みの部分に、試験デザイン上の微妙な誤りがある可能性である。例えば、AGPC の解析の重要な部分は、「ASD 関連」遺伝子、「ASD 候補」遺伝子、「知的障害」遺伝子の 3 種類に遺伝子を分類することに依拠している。しかしこのような種類は、著者らが初めて作り上げたものである。したがって著者らが主張するもの以外には、特に正当性もなければ重要性もない。そして AGPC の解析結果が 3 つの種類を通じて著しく相違

することから、このような各種類は(よくても)作り事、あるいは(悪くすると)データ改竄のための工作である可能性を考慮しなければならない。

一見したところ、「ASD 関連」遺伝子の種類は極めて妥当に見える。この「遺伝子」セット(実際には遺伝子 36 個と遺伝子座 10 箇所)には、自閉症に対する感受性の高さを示しているいくつかの疾患の既知の遺伝子が含まれている。すなわち結節硬化症、神経線維腫症などの疾患、およびアンジェルマン症候群、レット症候群、脆弱 X 症候群、スミス-レムリ-オピッツ症候群などの症候群である。

表面的にはすべてが妥当のように見える。しかし綿密に点検してみると、「ASD 関連」のリストに掲載した遺伝子と、単なる「ASD 候補」のリストに掲載した遺伝子との間で、研究者らがどのように選択を行ったのか、まったく不明確である。どのような根拠に基づいて、これら 2 種類の間に線を引いたのか？彼らは ASD 関連リストを活性遺伝子群としているが、実は、その DNA 領域の 20%以上は同定された遺伝子ではなく「遺伝子座」なのである。リストにある遺伝子のうち、いくつかの ASD 関連遺伝子はそのリストの種類に適合しているようであるが、相当数は恣意的に見える。例えば、NRXN 1 遺伝子はなぜ「ASD 関連」で単なる「ASD 候補」ではないのか？おそらくそれは AGPC が、NRXN 1 遺伝子を「既知の自閉症遺伝子」として受け入れたい気持ちが非常に強いから(結局のところ、NRXN 1 遺伝子が重要な CNV であるかもしれないと最初に示唆したのは AGPC であるから)であろうが、だからといって脆弱 X 症候群の遺伝子と同じ種類にしていけないと言えない。この遺伝子が自閉症において重要であることを何ら支持していないグループが少なくとも他に 1 つある。

「ASD 候補」遺伝子 103 個は、自閉症における CNV の役割に関して重要な裏付けを一切提供しておらず、「ASD 関連」遺伝子と遺伝子座 46 が提供している裏付けはごく限られたものであるため、これは些細な問題ではなく、この 2 つの種類の間には明確な区別があるのかどうかという問題は極めて重要である。AGPC のチームが 149 個の「遺伝子」すべてを一つの群として解析していたら、結果は重要なものになっていただろうか？なっていなかったと考える。重要な結果をもたらした ASD 関連遺伝子 46 個のサブセットを名称別に確認していたら、群全体としての信頼性が増していたらどうか？これも疑わしい。実のところ、これらの種類には生物学的重要性があるという単純な主張についても、その枠組みが適格で検証済みなのかどうか、検証したのならどのように検証したのかという疑問が提起される。さらに問題なのは、このように種類別に分類する上での厳格な基準もなしに(74 ページに及ぶ補足資料にも記載はなかった)3 つのリストが作成されたのは、解析を始める前なのか後なのか？言うまでもなく、事後に分類すると、望ましい結果を作り出すために必要なサブセットを選び取って各々のリストを「調整」するなど、バイアスどころか悪用が生じる可能性が非常に高くなる。AGPC のチームは、事前の仮説設定や実証的検証に対する厳格な基準を設けていたのか？もちろんそれを望むばかりであるが、この研究デザインをどのように考

案したのか、あるいは実施したのかについて、「方法」の項に一切記述されていない。

相関は因果関係ではない

自閉症-CNVに関するこの文献全体に、強調するに値する基本的な論理上の問題もある。自閉症被験者の標本で、遺伝性または後天性の CNV の割合に差があることのエビデンスを見つけないことと、行き過ぎた結論を引き出すことはまったく別物である。具体的には、AGPC プロジェクトのような徹底的なデータマイニングの実施によって、ヒトゲノムを構成している塩基対の膨大な列から重要性のかすかな信号を引き出すことに成功できたのであれば、突然変異の割合にわずかな差があることのエビデンスを報告することもあっていいだろう。しかし、そのような突然変異の集まりが実際に自閉症の原因であると示唆することは概念の飛躍であり、実は極めて危険でもある。

科学的正確さの監視役が度々注意を促しているように、相関は因果関係と同じではない。

そのような相関は自閉症-CNV 研究の解釈にとってどのような意味があるのか？ 遺伝子研究者のいずれもが認めようとしなかった紛れもなく明らかな可能性は、遺伝子に関し苦心して得られた発見が単に結果に過ぎず、原因ではなかったということである。実は、対照集団よりも高い環境ストレス下にある妊娠女性や乳幼児集団のほうが、DNA 損傷の率が高いということではないのか？ 自閉症流行を引き起こした環境曝露それ自体も、突然変異を促進した可能性が高いのではないか？

例えば水銀は、突然変異原であることでよく知られている。同様に遺伝子毒性効果を持つ毒素はそのほかにも数多くある。したがって、AGPC その他の CNV 解析からの紆余曲折した末の結果に基づいて、ゲノムと自閉症の因果関係を一直線に決めてかからなくても、はるかに説得力ある解釈ができる。自閉症における CNV の割合の高さはすべて（自閉症において CNV の割合が高いとすれば、であるが、詳細は以下に記載）、単に、原因である環境因子による良性の結果に過ぎない可能性がある。

そしてこの高額な費用がかかった複雑な計算のすべてが、要するに空騒ぎだった可能性がある。

射撃の後の退却：遺伝子ハンターの戦略的退却

方法とデザインが独創的であるからといって、互いに補強し合うことができなかつただけでなく、過去の研究の結果と（大げさなことが多い）理論を一貫して否定してきた、まさにパレードともいえる数の自閉症遺伝子研究があったことに驚くべきではない。CNV のパレードが行進したのはわずか 2~3 年の短期間であった。2007 年、コールド・スプリング・ハーバー研究所 (Cold Spring

Harbor Laboratory) (1)のグループは、後天性 CNV が ASD 症例の 10%に認められたのに比較し、対照ではわずか 2%であったと報告している。その後まもなく、ハーバードを拠点とする自閉症コンソーシアム (AGPC ではない) と呼ばれるグループが、自閉症では後天性突然変異の割合が高いことの裏付けを探した(4)。彼らは染色体 16 番に遺伝的に不安定な「ホットスポット」があると報告したが、コールド・スプリング・ハーバーのグループが提案した広汎なパターンのエビデンスを見つけることはできなかった。一方、ハーバードのグループの論文掲載の前に、AGPC の最初の報告も CNV の時流に乗り、NRXN1 遺伝子の後天性欠失を声高に指摘した(3)。しかしその後まもなく、ハーバードのグループは、自閉症における NRXN1 遺伝子の後天性欠失の割合が有意であるエビデンスを認めることができなかった。さらに 2008 年の別の解析でも、NRXN1 遺伝子の欠失は結局のところそれほど重要ではないことが分かった。対照にも NRXN1 遺伝子の欠失が認められることがあり、したがってまったく因果関係はなかった(6)・・・また、自閉症の子どもを持つ一部の家族にも同じ欠失が認められたが(この場合は後天性ではなく親に認められている)、遺伝のパターンは、NRXN1 遺伝子の欠失と自閉症の原因とはほとんど何の関係もないことを示していた(6)。2008 年に掲載されたこの 2 件の研究が 2007 年の CNV に関する主張の欠点を見出してからまもなく、フィラデルフィア小児病院(CHOP)の 2009 年の研究は、自閉症では後天性突然変異が多いというエビデンスは一切認められず、染色体 16p11.2 上にも遺伝的に不安定なホットスポットはないとして、ハーバードのグループの 2008 年の「画期的発見」を退けた。逆に CHOP グループは遺伝性 CNV に重点を置き、新たな候補領域をいくつか提案した(7)。CHOP にとって残念なことに、最も最近の 2 件の解析(8、9)は、CHOP の卓越した提案を却下している。

そして次に叩かれるのは AGPC の新たな報告である。報道合戦からは決して分らないが、AGPC の最新の研究では、AGPC の最も著名な予測のほぼすべてを反復できなかったため、AGPC の前任者の CNV に関する結果のほぼすべてにとってもまずい事態になった。一例を挙げると、AGPC の論文は、自閉症において遺伝性 CNV の割合が高いことを見つけようとして長々と論じているが、後天性突然変異の割合が高いエビデンスも見つけることができなかった。また、CHOP が提案した候補領域の多くを含む領域である「ASD 候補」遺伝子の長いリストでも、CNV の割合が高いという裏付けを見つけることができなかった。これまでの研究で提起されてきたこれら領域における遺伝子 103 個のリストに関しても、エビデンスが得られなかったことは言うまでもない。そして彼らが広報プログラムであれほど積極的に推し進めていたかすかな信号に関しても、重要な反復試験はまだ実施されていない。

過去が教訓を与えてくれるとすれば、AGPC の最新の主張も束の間で終わる可能性が高く、失敗した自閉症遺伝子研究の長いパレードにもう一人の犠牲者が加わるだろう。以下の表が分かりやすく示しているように、自閉症における CNV の異常が提案されても(緑色の部分)、新たなデータで提案された異常(赤色の部分)とは矛盾するエビデンスが認められるだけという特定のパターンが、何回も繰り返されている。

| | Sebat et al '07 | AGPC 1 '07 | Weiss et al '08 | Marshall et al '08 | Glessner et al '09 | Bucan et al '09 | AGPC 2 '10 |
|--|------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Cold Spring Harbor, "Unified genetic theory for sporadic and inherited autism" | | | | | | | |
| Elevated de novo CNV rate | 7% autism, 1% control | No control parents | No CNVs de novo | No control parents | No control parents | No control parents | No control parents |
| Increased simplex vs. multiplex family de novo CNV risk | 50% simplex, 7% m-plex | Not reported | Multiplex focus only | 7% simplex, 2% m-plex | Not reported | Not reported | Like simplex, 5% m-plex |
| CNV pattern bias: Simplex/de novo, Multiplex/inherited | | MP de novo, SP inherited | MP de novo | SP de novo, Complex de | Not reported | Imperturbable, complex de | No significant differences |
| Harvard Autism Consortium, "Hot spot of genetic instability in autism" | | | | | | | |
| De novo deletion@16p11.2 significant vs. controls | 1 case | | 11 cases, 1 control | 2 cases | 8 cases, 4 controls | 1 deletion, 10 ASDX cases | 8 cases, 7 controls |
| Children's Hospital of Philadelphia, Specific biological pathways with (largely) inherited CNVs | | | | | | | |
| De novo NRXN1 deletion | | 3 sisters | Only one spot signal | None found | 18 deletions CNVs del. | Only inh. reported | 8 cases |
| NRXN1 CNV not in controls | | | yes, NRXN1 in controls | | 10 cases, 0 controls | 8 cases, 0 controls | 8 cases, 4 controls |
| Ubiquitin pathway CNVs | | | | | 4 genes w/ CNVs found | No significant differences | 7 (not reported) |
| Autism Genome Project Consortium 2, Pathways are everywhere | | | | | | | |
| High global burden of rare, genic CNV deletions | | | | | | | 1.2% odds ratio |
| High rate of rare CNV dupl. on known ASD risk genes | | | | | | | 2.3% odds ratio |
| Enriched CNV deletions in functional gene sets | | | | | | | 7% gene sets |

(クリックすると表が拡大)

つまり AGPC の最新の報告も、自閉症科学における驚くべき新たな大躍進ではなく、実際にはその正反対なのである。自閉症遺伝子科学の無駄な試みを『恋はデジャブ』のようにまた繰り返し、しかもその悲しい現実がまったく認識されていないのである。認識されるどころか、戦略的退却は新たな主張の鋭い一斉射撃によって覆い隠され、遺伝子科学の大事業は、退却してはまた射撃を加えるのである。

この点をこれまでよりさらに明確にするためにも、CNV が自閉症の原因であるとするいくつかの具体的な理論が、いかに退却に追い込まれたかを詳述するのも意味があるだろう。このような理論のうち 4 件(最も代表的な理論として前記の表の青色で囲んだ 4 つの部分)が、こうした事例を最も明確に示している。

1. **統一遺伝理論** 自閉症における CNV に初めて着目したコールド・スプリング・ハーバー研究所(CSH)グループからの 2007 年の報告は、野心的な理論と強力な予測の双方を伴っていた。遺伝に重点を置いてきたそれまでの自閉症遺伝子研究の大半とは異なり、CSH グループは、新たな、かつ、主として環境理論であり、「孤発性自閉症と遺伝性自閉症に関する統一理論」と呼ぶ理論を提示した。少数の標本からの興味深い結果を踏まえ、彼らは、自閉症における遺伝子突然変異の特殊なパターンについて論じた。すなわち、自閉症の家族では稀な CNV が生じる割合が全体的に高いこと(言外に含まれた意味は、この割合は環境圧力を反映しており、自閉症の割合が高い原因となっている)、自閉症の子どもを複数持つ家族(多発家系と呼ばれる)には CNV が認められ、親の生殖細胞系で最初に出現し、この親の突然変異が、遺伝子が保護されている女性を通じて主として複数の男児に遺伝すること(これは母親に責任があるとする「突然変異の母親」

理論を変化させた新理論であった)、そして自閉症の子どもを1人持つ家族(すなわち1例発症家族)は、親には存在しない後天性突然変異の割合が特に高いことを示すこと、である。一部の個人的報告によると、この大胆な新理論は一時的に大ブームになったそうである。この新理論は、遺伝子伝達パターンと(突然変異を誘発する)環境作用を独創的かつ新たに統合し、その双方が従来からの事実を説明するものであり、試行解析では新たなデータによっても支持された(2)。

しかし、CSHグループにとって残念なことに、彼らの大胆な予測は、より多数の標本により綿密に調査すると持ちこたえることができなかった。その後、比較的数少ない解析で対照群の後天性突然変異の割合を調べたが、ある研究では、自閉症の家族で突然変異の割合が高いことに対する裏付けを一切見つけることができなかった(4)。1例発症家族では後天性突然変異の割合が高いことを確認した研究もあったが(6)、AGPCによる新たな解析では、自閉症の家族と対照群双方における割合が事実上まったく同じであることが示された(9)。さらに重要な点は、「突然変異の母親」から複数の自閉症児への伝達、あるいは1例発症家族における後天性突然変異のいずれにせよ、自閉症遺伝子の獲得または伝達の統一モデルを裏付けるエビデンスが、後になって事実上一切出現しなかったことである。ある研究が認めているように、CSHグループの結果は、「真のリスク遺伝子座は、疾患に伴う遺伝子を完全には分離できないことを示している、という考え方に一致している。これが、遺伝子同定の努力を難しくしている現実である」。(8)突然変異の母親についてはこれくらいにしておこう。

2. **ホットスポット理論** ハーバードを拠点とする自閉症コンソーシアムは、コールド・スプリング・ハーバー理論が指摘する一般的な後天性突然変異のリスクはないが、自閉症のリスクに関連する可能性がある「遺伝的に不安定な」特定領域がゲノム上にあることを示唆する研究を、後天性CNVを追求する流行に従って2008年に発表した。コールド・スプリング・ハーバー理論と同様にハーバード・グループの理論も、CNVが生じる上では環境因子が役割を果たしているとした。『ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディスン』に掲載されたこのコンソーシアムの論文を伴う論説では、前記の考え方を詳述し、ハーバードのCNV研究からのかすかな信号に基づいて、自閉症に関する壮大な新理論を展開している。すなわち、「進化の観点からは、自閉症は比較的最近の疾患である可能性がある」、染色体16p11.2上の後天性突然変異は、自閉症における「遺伝的に不安定なホットスポット」を示している可能性がある、そして「急速に進化している遺伝子ファミリー」における後天性CNVのこのようなホットスポットは、「自閉症遺伝子に関する別のパラダイムを明らかにしている」可能性がある、というものである。この論説の著者らはさらに続けて、「客観的所見が新たに出てくるたびに、玉ねぎの皮のように自閉症の数も増える」と理論付け、最初の自閉症遺伝子学者に入る者として、他の研究者らの理論の欠点ではなく、自閉症の意味を説明する研究の失敗を非難している。

(自閉症はレオ・カナリーが最初に認めたような単独の障害ではなく、何千もの異なる障害であるという)この飛躍の明らかな行きすぎに加えて、ホットスポット理論はより基本的なレベルで失敗し

た。自身が例えた玉ねぎの皮がすぐはがれるように、染色体 16p11.2 上の欠失のエビデンスは基礎の定まった所見ではなかった。このハーバード・グループの欠失のエビデンスは、症例群における 13 個の欠失が、対照群に認められた 5 個の欠失よりも有意に多いという考えに依拠していた。しかし、染色体 16p11.2 上のホットスポットの発見が広範に取り上げられてからちょうど 1 年後、CHOP グループは、「対照被験者におけるこの遺伝子座の CNV の頻度は症例被験者と同等であった」(7) ことを確認した。ホットスポットについてはこれくらいにしておこう。

3. 遺伝子ではなく特定の経路 後天性突然変異理論の失敗によって CNV の理論家はまたもや退却することになった。遺伝的不安定性(遺伝性 CNV がまたゲームに戻ってきた)、特定の DNA 領域、ホットスポットその他すべてが消えていった。代わって現れたのは、生物学的経路の欠陥に関する広範囲な探索であった。この新たなモデルでは、自閉症の家族において特定の遺伝子の突然変異が一貫して示されるかどうかは問題ではなかった。そうではなく、目標は、*生物学的に関連する蛋白質をコードする遺伝子の数の不足を見つけること*であった。重要なのは遺伝子ではなく遺伝子クラスターであるため、まったく新しい遺伝子探索戦略が展開された。遺伝子の長いリストから「経路」の短いリストへと移行したとなると、言葉の上では好転したように見える。ハーバード・グループの 2008 年のある論文では、自閉症の原因は「自閉症ニューロン」を取り囲む代謝経路にある可能性がある」と理論付け(10)、「シナプス蛋白質合成」などの標的を検討することで、このような経路と自閉症との関連の可能性を提案した。CHOP グループはこの考え方に従い、「ユビキチン分解経路」と「ニューロン遺伝子経路」(7)の双方に CNV が多いことを示唆する報告を行って、昨年早期に注目を集めた。

しかし、このような所見の最初のものが完敗するまでに時間はかからなかった。昨年後期、また別のコンソーシアムが探索に加わり、「ユビキチン分解経路に遺伝子の過剰発現のエビデンスは認められず、[欠失]または[重複]のいずれの用語も目立って過剰発現していない」(8)と報告した。経路の短いリストについてはこれくらいにしておこう。

4. 経路はここにもあそこにも、欠陥経路は至る所にある 驚くべきことではないが、特定の遺伝子、ホットスポット、特定の経路のどれもが、精査すると持ちこたえられなかったため、自閉症遺伝子ハンターの次の動きは、見つけられた最後の隠れ家に退却することであった。すなわち、自閉症の欠陥が集合しているという希望をもたらすあらゆる経路である。このような何度もの退却の状況から見ると、AGPC の最新の論文もこれにいかにか当てはまるかが明確になる。環境とゲノムとの相互作用に関する理論は一切提示することなく、数十年にわたって提示されてきた自閉症遺伝子候補も驚くほどに捨て去り、彼らはまた新たな退却を提案した。彼らはどのような代替理論を提示したか？非特異的な「遺伝子セット」のみが見つけられる「遺伝子領域」のみにある突然変異の区別されていない集合体・・・これが、「この小児らの障害は、これまでに報告されたどのような障害とも、あまりにも著しくかつ比類なく異なるため、その驚くべき特異性の点からそれぞれの症例を

詳細に検討する価値がある」と、忘れもしない、レオ・カーナーが自閉症児について説明したあれほど特異な障害に対する説明である。

「またもやばかげた退却がありそうな状況でもあり、そろそろ退却の時間ではないですか？と敢えて尋ねてみるのもいい。偶発的で稀少な複数の遺伝子突然変異というさっぱりつかみどころのないこの新たな論文…ごく一部の自閉症症例のみを説明できるのがせいぜいの論文が、稀な CNV 理論の最後の抵抗になるのだろうか？」

もっと大きな試合が戦われていた

しかし、このような問題を検討する際に、AGPC の最新の所見を巡る喧騒の中で忘れてならないのは、自閉症遺伝子科学の単なる崩壊のほかにも危機に瀕しているものがあるということである。遺伝子研究の大きな失敗は自閉症の範囲をはるかに超えて、20 世紀生物学への最大の期待に対しても深刻な影響を与えている。実は、自閉症遺伝子研究がこれほどの注目を集めた理由の一つは、人間の疾患の原因である遺伝子の広範囲にわたる探索の中でも自閉症遺伝子は最も容易な標的であり、その探索において早期に勝利すると常にとらえられていたからである。遺伝子研究が自閉症において価値がないことが判明すると、より大規模な事業の前途は実に陰いものとなる。長年にわたる大規模な自閉症遺伝子探索の厳しい批評家とはとてもいえない『ニューヨーク・タイムズ』が、「10 年の後、遺伝子マップから新たな治療法はほとんど生まれなかった」と題する 6 月 12 日の記事でこの問題について次のように書いている。(ここ [HERE](#) を参照)

「生物学者にとって、ゲノムからは好奇心をかきたてる驚きが次々に生み出された。しかし、30 億ドルをかけたヒトゲノムプロジェクトの主な目的、すなわち癌やアルツハイマー病のような生活習慣病の原因遺伝子を探り出した上で治療法を生み出すという目的は、なかなか達成できそうにない。実は、10 年にも及ぶ努力の末、生活習慣病の原因をどこで探すのかについて、遺伝子学者らはほとんど振り出しに戻った状態である」

この失敗は、自閉症に関連する遺伝子を含め、生活習慣病(主として遺伝性疾患)の遺伝子を見つける努力において特に深刻なものだった。(関連記事についてはここ [HERE](#) を参照)

「[頻度の高い遺伝子多型]のカタログを手にしなが、第二段階は、所定の疾患の患者では健康人よりもいずれかの遺伝子多型の頻度が高いかどうかを調べることであった。このような研究には非常に多数の患者が必要であり、費用も、1 研究につき数百万ドルがかかった。こうした研究のうちほぼ 400 件が 2009 年までに完了した。結果的に、頻度の高い遺伝子多型のうち数百が、様々な疾患に統計的に関連していることが分かった。しかし大半の疾患の場合、頻度の高い遺伝子多型は、ごく一部の遺伝的リスクの原因であるに過ぎないことが判明した」

この失敗は、自閉症で見てきたものを超えるほどの退却に追い込んだが、自閉症-CNV 研究への最近ののぼせ上がりを説明するものでもある。それは、頻度の高い遺伝子多型のカタログから、稀な突然変異、すなわち CNV の探索への退却であった。『ニューヨーク・タイムズ』の報道によると、「生活習慣病それぞれの原因は主として非常に数多くの希少な遺伝子多型であり、あまりにも稀なためにカタログを作ることができない可能性が高いようである」

したがって大局的な見地からは、AGPC の画期的解明の祝典はすべて、この迫りつつある失敗を何とかしようとするあがきだったのである。またもや敗北することの不名誉を回避するための企てとして勝利を高らかに宣言しても、真実は、遺伝子ハンターが惨敗する戦争の中の小競り合いでまたもや負けてしまったのである。容易に勝てると、かつて考えられていた自閉症遺伝子探索戦争の最前線では、各々の理論が何度も打撃を受けた後に大規模な遺伝子事業が今や粉々に砕け散り、様々に異なるいくつかの退却の道筋もいっせいに閉ざされてしまった。頻度が高い遺伝子の発見を目的とした遺伝的連鎖研究からの退却、後天性突然変異という壮大な統一理論からの退却、遺伝的に不安定なホットスポットからの退却、そして候補経路の短いリストから、ごくわずかに関連がある複数経路を示す 75 の遺伝子セットの区別されていない集合体への(最新の)退却である。

このような失敗の歴史的連鎖にもかかわらず、AGPC グループは、大規模な自閉症遺伝子探索への数百万ドルの投資の正しさを立証する必要性は理解しているとみえて、またもやこの最新の研究論文を祝典として発表したが、つじつまの合わない所見のたわごととは、これまでの何十年にも及ぶ研究に対する裏付けを何ら提供するものではなく、(少なくともある程度は)既知のリスク遺伝子の疑わしいクラスターを持つ自閉症のわずか 2%を「説明した」のみであるのに、自閉症とは何の関係もない新品のリストを持ち出して、3.3%を説明したと主張している。

その挙句 AGPC は、驚くべき自信過剰の中で勝つまで倍賭けするつもりか、自閉症の親に直接投資を求め、関連団体にはさらなる支援を求めている。あの論文発表後まもなく書かれた「自閉症スピークス(Autism Speaks)」のブログ投稿の中で、AGPC のメンバーであるスタンリー・ネルソン(Stanley Nelson)は、遺伝子探索研究にもっと時間とお金を投資するよう、自閉症の親の団体(ここ [HERE](#) を参照)に嘆願している。彼はどのように考えているかって?このようなかすかな信号のすべてを追いかけるには、過去の研究で集めた数、それはすでに何千人もの集団であるが、その何倍もの標本集団が必要である。

やつらに資金を手渡さなければならないだろう、やつらは負け試合でも八百長の仕方を知っているのは確かだから。

忘れてはならないのは、長い時間をかけてゆっくりと崩壊していくこの大規模な自閉症遺伝子探索それ自体が、祝典の正当理由にはならない、ということである。時間とお金のこの悲劇的な

浪費は、驚きでもあり不幸なことでもある。自閉症の生物学に対する遺伝的知見を得ることが、これほど困難であってはならない。自閉症の家族内集積があることは誰でも知っている。遺伝的感受性因子があるはずだということも誰もが認めている。そして我々全員が応援すべきことは、自閉症の基礎にある生物学からの教訓を学ぶための迅速な行動である。しかし自閉症は、もう一つの教訓を我々に教えている。それは、人間の疾患の原因を説明する遺伝子を探索することの無益さである。それは多くの者にとって痛ましい教訓でもある。

しかし、ことが自閉症となると、AGPC の新たな研究を巡る派手な誇大宣伝は、自閉症の家族に何らのベネフィットも提供していないことは言うまでもなく、この研究の科学的結果の重要性ともまったく釣り合いがとれていないのも明らかではある。AGPC の報告はほとんど何も発見していないのに、ほとんどすべてを主張している。さらに悪いことには、彼らは投機的な研究に対し数百万ドルを引き付けることに成功したが、そこから生み出された価値はこれまでのところゼロであり、その間にも、期待を持たせる研究の道筋を次々に示してきた。楽観的なマスコミの見出しはさておき、予測遺伝子検査が近いうちに実施される気配はまったくなく、新たな治療標的の予測もそれほど立っていない。創薬ターゲットが、標的遺伝子クラスターの推定リストに関連しているというかすかな希望があったとしても、この研究から生じる可能性がある新薬開発は、何十年先ではないにしても将来的なことである。当分の間、自閉症のための魔法の薬はないのである。当てにできる最善のことは、遺伝子カウンセリングを通じた無慈悲な予防計画、すなわち堕胎である。

時は来た。大規模な自閉症遺伝子探索を終焉させる時が来た。環境危険因子の研究へと資源を回す時が来た。妄想から理性へと転換する時が来た。バーナード・リムランドの言葉を借りれば、自閉症に打ち勝つ時が来た。

子どもたち(そして爆発的な数の青少年)に残された時間は次第に短くなる。もうこれ以上時間を無駄にするのはやめよう。