

博士(医学) 新村千江

論文題目

Alteration of plasma glutamate and glutamine levels in children with high-functioning autism

(高機能自閉症児童の血漿中のグルタミン酸・グルタミン濃度の変化)

論文の内容の要旨

[はじめに]

自閉症は、社会的相互作用の質的障害、コミュニケーションの障害、限局した興味とこだわり行動によって特徴づけられる発達障害であり、近年その増加が指摘されている。自閉症は多因子疾患であり、遺伝と環境の両者が関係すると考えられているが、その詳細はいまだ不明であり根治療法はない。しかし、発達の早期に自閉症の特性に配慮した治療的教育(療育)を行うことにより、その後の社会適応に改善が期待できることから、可能な限り早期に診断することが臨床における重要課題である。すなわち、客観的なスクリーニングを可能にする生物学的診断マーカーが求められている。死後脳研究や脳画像研究の結果から、自閉症では脳内グルタミン酸濃度が高いことが示され、その病態にグルタミン酸の過剰が存在する可能性が示唆されている。末梢血中のグルタミン酸濃度は脳脊髄液中のそれと良く相関することから、自閉症者末梢血中のグルタミン酸濃度を調べた先行研究は複数ある。しかし、その結果は一致しておらず、おそらくは対象者の年齢、性別、服薬状況、知能指数、合併症(てんかんなど)の有無などの違いが影響していると考えられる。

そこで、本研究では、知的障害がなく(高機能)精神神経疾患の合併がなく薬物療法を受けていない自閉症児を対象に、血漿中のグルタミン酸を含むアミノ酸濃度を測定し、血漿中のグルタミン酸濃度が自閉症の診断マーカーとして妥当であるか否かを検討した。

[材料ならびに方法]

高機能自閉症児童(n=23、男子のみ、平均年齢 13.5±2.5 才、8-17 才)群、定型発達群(n=22、男子のみ、平均年齢 12.2±2.4 才、9-17 才)について、血漿中の 25 種類のアミノ酸またはアミノ酸関連物質の濃度を高速液体クロマトグラフィーで分析した。

[結果]

高機能自閉症群では、定型発達群に比較してグルタミン酸濃度が有意に高く(高機能自閉症群 27.9±7.4 μM、定型発達群 20.9±4.5 μM、 $p<0.002$)、グルタミン濃度が有意に低かった(高機能自閉症群 445.8±50.6 μM、定型発達群 513.1±48.5 μM、 $p<0.0004$)。他のアミノ酸およびアミノ酸関連物質の濃度は、2 群間に有意差はなかった。グルタミン酸とグルタミン濃度の 2 群間の差における効果量(effect size)は、それぞれ 1.13、1.36 と大きかった。ロジスティック回帰を用いた判別分析では、グルタミン酸濃度とグルタミン濃度の両者を説明変数として用いると、正識別率は 91 %であった。

[考察]

我々は、高機能自閉症群で血漿中グルタミン酸濃度が増加、グルタミン濃度が減少することを見出した。また、グルタミン酸とグルタミン濃度の 2 群間の差における効果量がどちらも 1.0 以上と大きく、この二つを用いた判別式での正識別率が 91 %であることから、血漿中のグルタミン酸濃度とグルタミン濃度の高機能自閉症の診断マーカーとしての可能性を示唆している。しかしながら、自閉症の診断に対するマーカーとして確立するためには、別の新しいサンプルを使用したさらなる研究が必要である。

脳内において、過剰な細胞外グルタミン酸は神経細胞死を導く強い神経毒性を持つ。脳内では、シナプス間隙にあるグルタミン酸はアストロサイトに取り込まれ、グルタミン合成酵素 (GS) によってグルタミン酸からグルタミンを合成する。グルタミンはプレシナプスの終末にもどされ、グルタミナーゼによってグルタミン酸に変換される。これをグルタミン酸・グルタミン回路と呼ぶ。末梢血中のグルタミン酸・グルタミン濃度は脳脊髄液中のそれらの濃度と相関があるという報告があるので、自閉症者の血漿のグルタミン酸、グルタミン濃度に異常があるという我々の発見は、自閉症者の脳内でグルタミン酸・グルタミン回路の機能不全が起こっていることの反映なのかもしれない。また、自閉症者の脳内でグリオーシスが増加しているという報告がある。グリオーシスの増加は、アストロサイトとミクログリアの活性化によって特徴づけられる。興味深いことに、先行研究では、活性化されたアストロサイトでは GS の発現が減少するという報告や、活性化ミクログリアではグルタミナーゼの発現が増加するという報告 (すなわち、グルタミン酸の増加、グルタミンの減少を示唆) がある。このように、グリオーシスの生成のプロセスは、活性化アストロサイトやミクログリアを通して、さらにこれが他の酵素の調整をかき乱してグルタミン酸・グルタミンの代謝を変化させ、自閉症の病因に関係しているのかもしれない。

[結論]

本研究の結果から、血漿中のグルタミン酸・グルタミン濃度の測定が、高機能自閉症の早期診断に有用である可能性が示唆される。この知見は、翻って、脳内のグルタミン酸を介する神経伝達系の異常が自閉症の病因に関係していることを示しているのかもしれない。

論文審査の結果の要旨

自閉症では脳内グルタミン酸濃度が高いことが示され、その病態にグルタミン酸の過剰が存在する可能性が示唆されている。しかし、その結果は一致していない。そこで、申請者は、高機能自閉症児童群と定型発達群について、血漿中のグルタミン酸を含むアミノ酸濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定し、血漿中のグルタミン酸濃度が自閉症の診断マーカーとして妥当であるか否かを検討した。

その結果、高機能自閉症群では、定型発達群に比較してグルタミン酸濃度が有意に高く、グルタミン濃度が有意に低かった。他のアミノ酸およびアミノ酸関連物質の濃度は、□群間

に有意差はなかった。

脳内では、シナプス間隙にあるグルタミン酸はアストロサイトに取り込まれ、グルタミン合成酵素によってグルタミン酸からグルタミンを合成する。グルタミンはプレシナプスの終末にもどされ、グルタミナーゼによってグルタミン酸に変換される。本研究の結果は、高機能自閉症の病態として、このグルタミン酸・グルタミン回路の機能不全が起こっている可能性を示唆している。また、臨床的には血漿中のグルタミン酸濃度とグルタミン濃度の高機能自閉症の診断マーカーとしての可能性を示唆している。

本研究では、血漿中のグルタミン酸・グルタミン濃度の測定が、高機能自閉症の早期診断に有用である可能性を示し、さらに脳内のグルタミン酸を介する神経伝達系の異常と自閉症の病因との関係にも示唆を与えた点を審査員一同高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 佐藤 康二
副査 中原 大一郎 副査 福田 敦夫