

博士(医学) 亀野陽亮

論文題目

Serum levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are decreased in subjects with autism spectrum disorder

(自閉症スペクトラム障害者では血清中における可溶性の血小板-内皮細胞接着分子と血管細胞接着分子レベルが低下している)

論文の内容の要旨

[はじめに]

自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder, ASD) は社会的相互反応と意思伝達の障害、常同行動様式によって特徴付けられる発達障害である。その病態生理は不明だが、免疫応答の異常が重要な役割を担っていると考えられている。

血小板-内皮接着分子 (PECAM-1)、血小板セレクチン (P-selectin)、血管内皮セレクチン (E-selectin)、細胞内接着分子 (ICAM-1)、血管細胞接着分子 (VCAM-1) といった接着分子は活性化血小板や白血球の細胞膜上や血管内皮上に局在し、免疫応答において重要な役割を果たしている。

先に我々は、成人 (18-26 歳) の ASD から得た血液中の可溶性接着分子レベルを測定したところ、可溶性 PECAM-1 と可溶性 P-selectin に有意の低下を見いだした。その後、同様の所見が幼児期 (2-4 歳) の ASD でもみられることが報告された。これらから、接着分子は ASD の病態に深く関与していることが示唆される。しかし、この可能性をより確かにするには、5-17 歳の ASD での検討が残されている。そこで、5-17 歳の ASD の血液中の接着分子レベルを測定し、各種の臨床症状との関連性について検討した。

[材料ならびに方法]

ASD 群 (N = 22, 6-17 歳) と定型発達群 (N = 29, 8-16 歳) の 2 群をもうけた。ASD の診断は国際的な操作的診断法である DSM-IV-TR と ADI-R によった。両群とも知能指数が 70 以上の者を研究対象とした。

可溶性 PECAM-1 (sPECAM-1) の測定には ELISA キットを使用し、可溶性 P-selectin (sP-selectin)、可溶性 E-selectin (sE-selectin)、可溶性 ICAM-1 (sICAM-1)、可溶性 VCAM-1 (sVCAM-1) の測定にはサスペンション・アレイ・システムを使用した。

各接着分子の血液レベルの統計解析にはマンホイットニー・テストを用い、血液中の接着分子レベルと臨床症状 (ADI-R のサブスコア) との相関解析についてはスピアマン順位相関係数を用いた。

[結果]

測定した 5 つの接着分子のうち、sPECAM-1 (U = 91.0, P < 0.0001) と sVCAM-1 (U = 168.0, P = 0.0042) が定型発達群に比し、ASD 群で有意に低下していた。これらの接着分子と ADI-R サ

ブスコアとの間には相関関係は認められなかった。

[考察]

先に、我々は18～26歳のASD成人の血液中では、sPECAM-1とsP-selectinが低下していることを報告した。これを受けて、2～4歳のASD幼児から得た血液で同じ検討が行われた。結果はASD成人のものと類似していた。そこで、本研究では、未だ検討されていない5～17歳のASDから得た血液中の可溶性接着分子を測定した。その結果、sPECAM-1とsVCAM-1に有意の低下が認められた。これらから、sPECAM-1は幼児から成人まで一貫して低下しており、したがって、ASDの病態に深く関与していることが示唆される。

PECAM-1は白血球の血管内皮浸潤を促進する重要な因子である。したがって、その低下は免疫応答の低下あるいは抑制を誘導すると考えられがちである。しかし、PECAM-1欠損マウスで実験的自己免疫脳脊髄炎（多発硬化症のモデル）を発症させると、脳内での単核細胞の血管外遊走と浸潤が著明に増強していることが示され、血液中のsPECAM-1の低下は脳内の免疫応答を強調すると考えられている。ごく最近、当教室のSuzukiら（2012）は、成人のASDの脳内で活性化ミクログリアが有意に増加していることをPET（陽電子放出断層撮影）法により明らかにした。脳内の活性化ミクログリアの一部は血液中の単核細胞に由来することから、ASDでは、血液中sPECAM-1の低下が単核細胞の血管外遊走を刺激し、これが活性化ミクログリアの増加を誘導した可能性が考えられる。

本研究、すなわち、5～17歳のASDでは血液中のsVCAM-1レベルが低下していた。この所見は、2～4歳までのASD幼児、18～26歳までのASD成人では観察されていない。年代による、この違いを的確に説明することはできないが、ASDへのsVCAM-1の関与は限定的と考えられる。同様に、幼児と成人で観察されたsP-selectinの低下は本研究では見られなかった。したがって、ASDへのsP-selectinの関与についても限定的と考えられ、このことは、翻って、sPECAM-1のASDの病態形成に果たす役割の重要性を強調している。

[結論]

血液中のsPECAM-1はASDの病態形成に重要な役割を果たしている。

論文審査の結果の要旨

自閉症スペクトラム障害(Autism Spectrum Disorder、ASD)の病態生理は不明だが、免疫応答の異常が重要な役割を担っていると考えられている。申請者等の先行研究で、成人(18-26歳)及び幼児期(2-4歳)のASDで、可溶性PECAM-1(sPECAM-1)と可溶性P-selectin(sP-selectin)といった接着分子に有意の低下を見いだした。そこで、今回、申請者は、まだ検討の行われていない5-17歳のASDの血液中の接着分子レベルを測定した。

ASD群(N=22、6-17歳)と定型発達群(N=29、8-16歳)の2群において、可溶性PECAM-1(sPECAM-1)、可溶性P-selectin(sP-selectin)、可溶性E-selectin(sE-selectin)、可溶性ICAM-1(sICAM-1)、可溶性VCAM-1(sVCAM-1)を測定した。その結果、sPECAM-1とsVCAM-1が定型

発達群に比し、ASD 群で有意に低下していた。

PECAM-1 欠損マウスで実験的自己免疫脳脊髄炎を発症させると、脳内での単核細胞の血管外遊走と浸潤が著明に増強していることが示され、血液中の sPECAM-1 の低下は脳内の免疫応答を亢進すると考えられている。成人の ASD の脳内で活性化ミクログリアが有意に増加していることが明らかにされており、脳内の活性型ミクログリアの一部は血液中の単核細胞に由来することから、ASD では、血液中 sPECAM-1 の低下が単核細胞の血管外遊走を刺激し、これが活性型ミクログリアの増加を誘導した可能性が考えられた。

本研究では、ASD における免疫関連接着因子の血中濃度の変化を網羅的に測定し、その結果、ASD における脳内の免疫応答の亢進状態についてのメカニズムの一端を明らかにし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