

## 自閉スペクトラム症児の 血液中の脂質と社会性が関連していることを発見

### 本研究成果のポイント：

- ◆ 自閉スペクトラム症 (ASD) 児童の血液中の脂質<sup>(注1)</sup>を調べ、「低脂血症<sup>(注2)</sup>」を合併していることを発見しました。この低脂血症では脂質を内包する「超低密度リポタンパク質 (VLDL)<sup>(注3)</sup>」が特徴的に減少していることを明らかにしました
- ◆ ASD 児童の血液中で生じる遊離脂肪酸<sup>(注4)</sup>の濃度の高さは、「自閉スペクトラム症児童の社会性障害」の指標とも関連していることが示唆されました
- ◆ 本研究成果をもとに、低脂血症にみられる「VLDL」分解メカニズムを解明することで、ASD の治療薬や栄養学的アプローチによる治療法の開発が期待できます

自閉スペクトラム症 (ASD: autism spectrum disorder) は神経発達障がいの一つで、社会的コミュニケーションの困難さ、興味や活動の偏りなどが特徴です。診断方法は専門的な医師による面接や症状のチェックリストのみで、病態のメカニズムは現在も不明、治療に資する標的分子も定まっていません。

そこで我々は、先行研究から血液中の脂質と ASD の関連に着目し、宮城県立こども病院と NPO 法人アスペ・エルデの会の協力を得て、ASD 児童 (2~19 歳) 200 名以上を対象に採血を行い、年齢層を合わせた定型発達 (TD) 児童と比較した脂質解析を行いました。

その結果、ASD 児童では脂質の分解で生じる代謝<sup>(注5)</sup>産物が増大し、「低脂血症」を合併していることを発見しました。この低脂血症は、血液中の様々な脂質を内包する「超低密度リポタンパク質 (VLDL)」に含まれるコレステロールや、中性脂肪の濃度が低下していることを明らかにしました。また、遊離脂肪酸の濃度の高さは、ASD 児童の社会性障害の指標と正の相関を示すことが示唆されました。

本研究成果は、ASD 児童の血液中で VLDL の分解が進行しており、その結果として生じる遊離脂肪酸の増加がこの障がいの成因と関連している可能性を示しました。新しい生物学的な診断指標のアプローチになることはもちろんのこと、血液中の VLDL 粒子の分解メカニズムを解明することによって ASD の新しい治療標的の開発が期待されます。

本研究論文は、医学雑誌 Lancet (ランセット) の姉妹誌である「EBioMedicine (イーバイオメディシン)」電子版で 2020 年 7 月 30 日に掲載されました。

## 〈研究の背景と経緯〉

自閉スペクトラム症 (ASD: autism spectrum disorder) は対人的相互作用やコミュニケーションの困難さ、興味・活動の限定された反復的常動的な行動様式などによって特徴付けられる神経発達障がいです。近年、ASD の有病率は先進諸国で 2% を超えるとされ、様々なアプローチで研究が行われていますが、その病態メカニズムは現在も不明のまま、生物学的に根拠のある診療技法は存在しません。

コレステロール合成酵素 7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7) を欠損する Smith-Lemli-Opitz 症候群患者の約半数が ASD の症状を持つ (Bukelis et al., 2007) ことから、ASD と脂質代謝の関連が注目されています。しかし、これまでの先行報告では調査対象者の人数が少なく、研究によって診断基準と分析方法が異なるため、結果が一致していませんでした。そこで、当研究グループでは宮城県立こども病院と NPO 法人アスペ・エルデの会の協力を得て、米国精神医学会が定めた精神障がいに関する診断基準「DSM-IV」と ASD の症状評価を目的として開発された診断基準「ADI-R」によって ASD と診断された児童 200 名以上を対象に採血を行い、性別と年齢層を合わせた定型発達 (TD: Typical Developmental control) 児童の血液検体と比較した血液中の脂質解析を行うことで、血液中の脂質が ASD の診断の指標になるかどうか調べました。

## 〈研究の内容〉

はじめに、対象者の中から ASD と TD の児童を 30 例ずつ抽出して、血液の血漿成分を用いた大規模な代謝産物の解析を行いました。この結果、脂質合成と代謝、酸化ストレス、およびシナプス機能に関与する 48 個の代謝産物が ASD 児童の血漿で特定されました。特に、オメガ 3 脂肪酸やオメガ 6 脂肪酸などの遊離脂肪酸の増加が明らかとなり、ASD 児童の ADI-R の社会的相互作用の指標と相関を示しました (図 1)。

次に、152 例の ASD 児童と 122 例の TD から得た血液の血清成分を用いてリポタンパク質の解析を行いました。ASD 児童の血清中の脂質 VLDL 分画がコレステロールと中性脂肪の両方で著しく低下していました。LDL 分画は中性脂肪のみで増大していました。HDL 分画に変化はありませんでした。リポタンパク質の粒子数は VLDL のみ低下が認められました (図 2)。

最後に、リポタンパク質の認識に関わるアポタンパク質<sup>(注6)</sup>の解析を行いました。ASD 児童の血清ではアポタンパク質 B (APOB) の特徴的な減少が見つかり、VLDL 分画の減少と有意に相関していました (図 3)。この結果は、Corbett らが先行研究で示した ASD 児童に特異的な APOB 濃度の低下 (Corbett et al., 2007) という結果と一致しました。

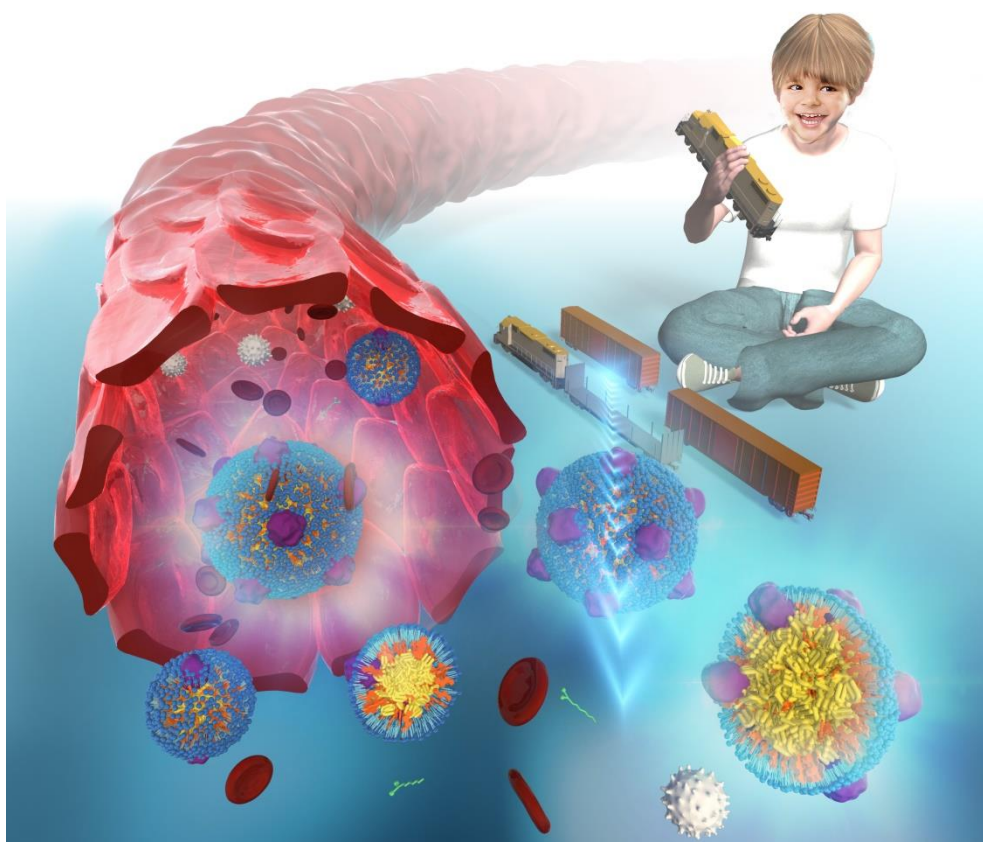
以上から、本研究では ASD 児童の血液では VLDL 特異的な脂質の分解が進んでいることを明らかにしました。その結果、生じる遊離脂肪酸の増加が ASD 児童にみられる社会的相互作用の症状と関連していることから、ASD の病態生理を理解する上で新しい知見になると考えられます。

## 〈今後の展開〉

本研究成果は ASD 児童の血液に生じた脂質代謝の特徴的な変化を捉えたもので、今後の診療応用への道が期待されます。これまで ASD の症候の改善のために薬物療法、認知行動療法、環境調整、そして早期療育など様々な取り組みがなされていますが、生物学的なエビデンスに基づいた評価指標はなく、また治療に資する標的分子も定まっていません。今回の発見は ASD の診療標的を提供している可能性があります。さらに、本研究によって明らかにされた血液中の VLDL の分解の原因が同定されるか、あるいはその結果生じる遊離脂肪酸の働きの仕組みが解明されれば、それらを標的とした ASD の新しい治療薬や栄養学的アプローチによる治療法の確立が期待されます。

本研究は、以下の事業・研究課題による支援を受けて行われました。

文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム課題 F、文部科学省新学術領域研究（研究課題提案型）（課題番号 21200014）、日本学術振興会科学研究費若手研究（課題番号 18K14814）、先進医薬研究振興財団・精神薬療研究助成、浜松科学技術研究振興会研究助成、武田科学振興財団研究助成、大阪難病研究財団研究助成、パブリックヘルス科学研究助成、日本イーライリリー研究助成、福井大学医学部ライフサイクル医学研究助成



〈参考図〉

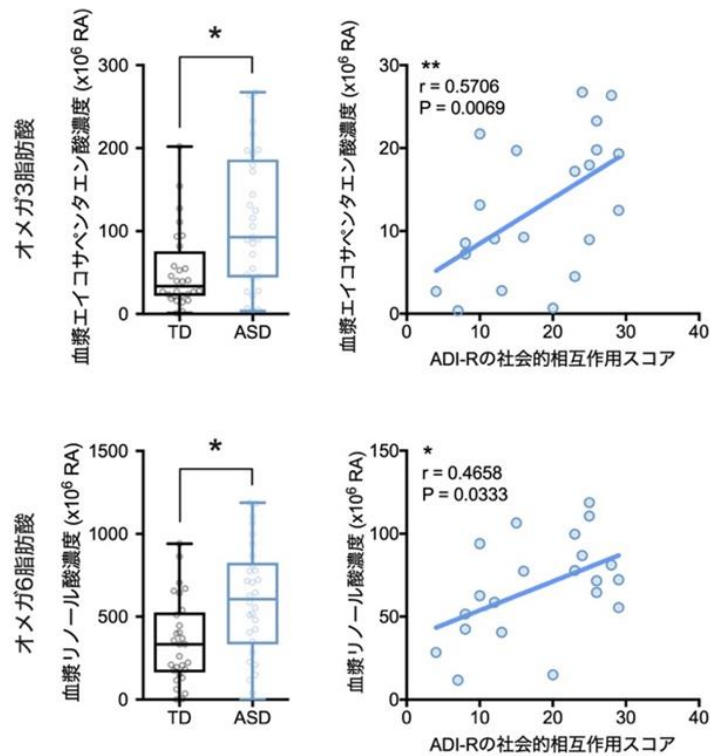


図1 ASD 児童で増加した遊離脂肪酸（例として、エイコサペンタエン酸 [オメガ3 脂肪酸]、リノール酸 [オメガ6 脂肪酸]）は ADI-R の社会的相互作用の指標と相関を示す。

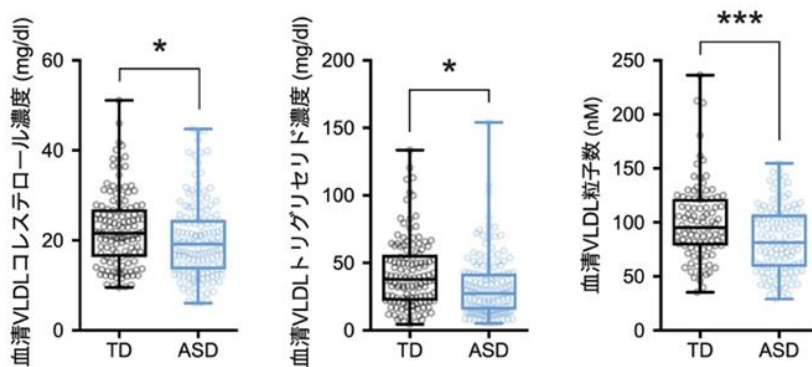


図2 ASD 児童では VLDL リポタンパク質が特異的に減少している。

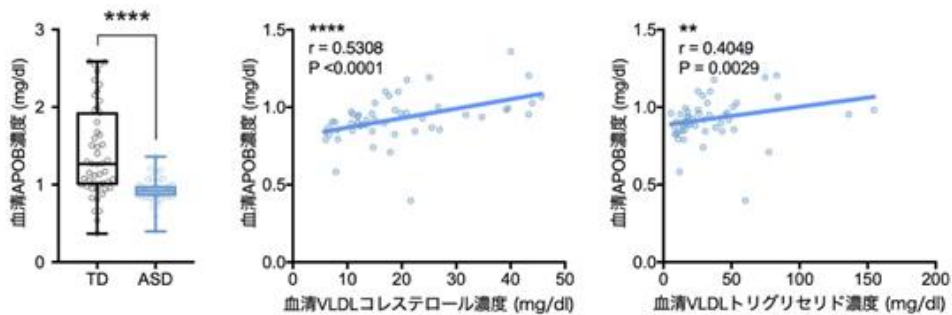


図3 ASD 児童では APOB が低下し、低下した VLDL リポタンパク質の濃度と相関を示す。



## 〈用語解説〉

### 〔注1〕脂質

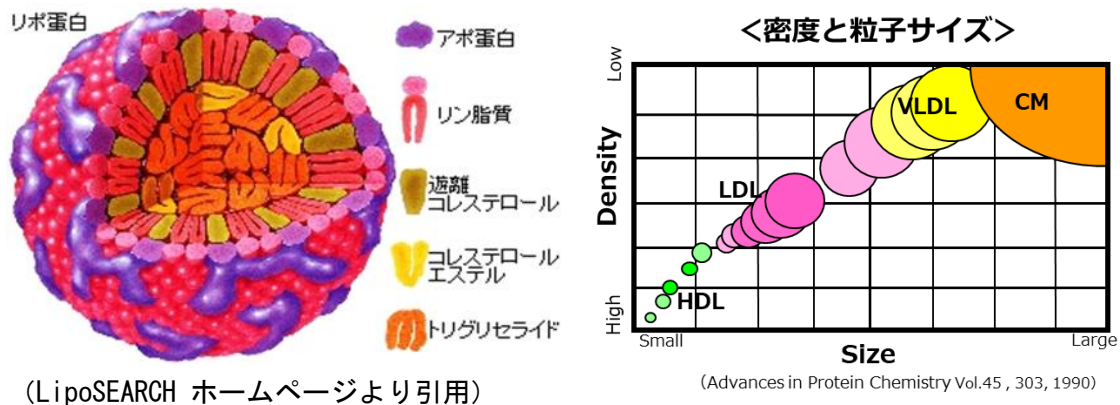
生物の体内にあって、脂肪酸から構成される物質を「脂質」と言います。血液中の脂質にはコレステロール、中性脂肪、リン脂質、遊離脂肪酸があります。

### 〔注2〕低脂血症

脂質の血液中濃度が標準より低い状態を「低脂血症」とよびます。直接の遺伝子変異による低脂血症には無 $\beta$ リポタンパク血症、Smith-Lemli-Opitz症候群などがあり、きわめて稀です。他の病気が原因で起こる場合がほとんどで、その原因として肝障害、甲状腺機能亢進症、慢性感染症、重篤な炎症、癌、低栄養、吸収不良などが挙げられます。

### 〔注3〕リポタンパク質

血液中の脂質は疎水性のため、親水性の「リポタンパク質」と呼ばれるタンパク質の複合体からなる球状粒子に内包された状態で存在しています。リポタンパク質はサイズが大きいものほど含まれる脂質の密度が低く、その密度に応じて、カイロミクロン（CM: chylomicron）、超低密度リポタンパク質（VLDL: very-low-density lipoprotein）、低密度リポタンパク質（LDL: low-density lipoprotein）、高密度リポタンパク質（HDL: high-density lipoprotein）の各種類に分類されます（下図参照）。血中脂質の異常はHDL/LDLの変化が大多数で、今回の発見のようにVLDL脂質だけが低いパターンは、たいへん珍しい所見です。



(LipoSEARCH ホームページより引用)

### 〔注4〕遊離脂肪酸

脂質の基本的な構成成分である有機酸を「脂肪酸」と呼びます。脂肪酸はコレステロールや中性脂肪、リン脂質などを形成しますが、これらが血液中で分解されることによって血液中を単独で漂う脂肪酸が生じます。これを「遊離脂肪酸」といいます。

脂肪酸には構造による区分があり、炭素鎖の2重結合をもつ脂肪酸を「不飽和脂肪酸」と呼びます。これらは生体内での化学反応性に富むため栄養学的に重要です。2重結合の場所によって「オメガ3」「オメガ6」などと分類されます。

**(注5)** 代謝

生命の維持のために生物が体外から無機物や有機化合物を取り入れて進める、合成や分解などの化学反応のことを「代謝」といいます。

**(注6)** アポタンパク質

リポタンパク質と結合して、リポタンパク質の認識や脂質代謝酵素の活性化に関与するタンパク質のことをいいます。そのタイプにはAからJまで様々な種類があります。

### 〈論文タイトル〉

“VLDL-specific increases of fatty acids in autism spectrum disorder correlate with social interaction” (日本語タイトル:「ASDにおけるVLDL 特異的な脂肪酸増大は社会的相互作用と相関する」)

### 〈著者〉

Noriyoshi Usui, Keiko Iwata, Taishi Miyachi, Shu Takagai, Keisuke Wakusawa, Takahiro Nara, Kenji J. Tsuchiya, Kaori Matsumoto, Daisuke Kurita Yosuke Kamen, Tomoyasu Wakuda, Kiyokazu Takebayashi, Yasuhide Iwata, Toru Fujioka, Takaharu Hirai, Manabu Toyoshima, Tetsuo Ohnishi, Tomoko Toyota, Motoko Maekawa, Takeo Yoshikawa, Masato Maekawa, Kazuhiko Nakamura, Masatsugu Tsujii, Toshiro Sugiyama, Norio Mori, and Hideo Matsuzaki

臼井紀好(大阪大学大学院医学系研究科) 岩田圭子(福井大学子どもこころの発達研究センター) 宮地泰士(名古屋市立大学病院) 高貝就(浜松医科大学医学部) 涌澤圭介(宮城県立こども病院) 奈良隆寛(宮城県立こども病院) 土屋賢治(浜松医科大学子どもこころの発達研究センター) 松本かおり(金沢工業大学大学院心理科学研究科) 栗田大輔(浜松医科大学医学部) 亀野陽亮(浜松医科大学医学部) 和久田智靖(浜松医科大学医学部) 竹林淳和(浜松医科大学医学部) 岩田泰秀(福田西病院) 藤岡徹(福井大学教育学部) 平井孝治(福井大学医学部) 豊島学(理化学研究所脳神経科学研究センター) 大西哲生(理化学研究所脳神経科学研究センター) 豊田倫子(理化学研究所脳神経科学研究センター) 前川素子(理化学研究所脳神経科学研究センター) 吉川武男(理化学研究所脳神経科学研究センター) 前川真人(浜松医科大学医学部) 中村和彦(弘前大学大学院医学研究科) 辻井正次(中京大学現代社会学部) 杉山登志郎(福井大学子どもこころの発達研究センター) 森則夫(福田西病院) 松崎秀夫(福井大学子どもこころの発達研究センター)

### 〈発表雑誌〉

「EBioMedicine」(イーバイオメディシン)

2020年7月30日電子版掲載

ウェブサイト: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396420302929>

DOI 番号: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102917>

### 〈お問い合わせ先〉

(研究に関すること)

松崎秀夫(まつざきひでお)

国立大学法人 福井大学子どもこころの発達研究センター脳機能発達研究部門

〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

(報道担当)

塚本直輝(つかもとなおき)、山岸理恵(やまぎしりえ)

国立大学法人 福井大学 経営企画部 広報課

〒910-8507 福井県福井市文京 3-9-1

TEL : 0776-27-9733 E-mail : [sskoho-k@ad.u-fukui.ac.jp](mailto:sskoho-k@ad.u-fukui.ac.jp)