



Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 四戸, 敦子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/347

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 490号	学位授与年月日	平成19年 3月14日
氏 名	四 戸 敦 子		
論文題目	Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism (成人自閉症患者における血清グルタミン酸濃度の上昇)		

博士(医学) 四 戸 敦 子

論文題目

Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism

(成人自閉症患者における血清グルタミン酸濃度の上昇)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

自閉症は社会的相互関係と言語性コミュニケーションの障害、特徴的な行動異常が3歳までに明らかとなる重篤な発達障害である。早期からの療育指導によって症状の重症化を予防できるため、早期診断がきわめて重要である。しかし、早期診断には児童精神科医による詳細な評価が必須なため、ひろく簡便にスクリーニングできる末梢生物学的マーカーの確立が求められている。一方、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸は脳の発達において重要な役割を果たしている。今回我々はグルタミン酸神経伝達に関連するアミノ酸について、自閉症の末梢生物学的マーカーとしての可能性を検討するため、成人自閉症患者と健常対象者の血清アミノ酸濃度を比較した。

〔対象と方法〕

自閉症男性18名(平均年齢 21.2 ± 2.1 歳)と年齢を一致させた健常男性19名(平均年齢 22.2 ± 2.2 歳)を対象とした。末梢血血清中のグルタミン酸、グルタミン、グリシン、D-セリン、およびL-セリンの濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。自閉症患者の臨床症状の評価(自閉症診断面接—改訂版; ADI-R)、強迫性の評価(イエール・ブラウン強迫性障害尺度)、攻撃性の評価(攻撃性質問紙)、他者の心を推察する能力「心の理論」の評価(フォーパテスト)、知能評価(ウェクスラー成人知能検査—改訂版)を行い、血清アミノ酸濃度との相関を検討した。

結果の統計解析として、血清アミノ酸濃度の比較にはStudent's t-testを1%の有意水準で用い、血清アミノ酸濃度と症状評価との相関にはPearsonの相関係数を5%の有意水準で用いた。

また本研究は浜松医科大学の医の倫理委員会の承認を得ており、被験者には文書と口頭で研究の趣旨を十分に説明し、書面にて同意を得た。

〔結果〕

自閉症患者の血清グルタミン酸濃度($89.2 \pm 21.5 \mu\text{M}$)は健常者($61.1 \pm 16.5 \mu\text{M}$)と比較して有意に増加していた($p < 0.001$)。他のアミノ酸濃度には有意差が認められなかった。また自閉症患者の血清グルタミン酸濃度はADI-R社会性サブスコアと正の相関を示した($r = 0.523, p = 0.026$)。

一方、健常者においてL-セリンとグルタミン酸との間($r = 0.633, p = 0.04$)に正の相関が認められたが、自閉症患者では相関が認められなかった。

〔考察〕

成人男性自閉症患者の血清グルタミン酸濃度は健常者に比較して有意に増加し、さらにADI-R社会性サブスコアとの間に正の相関が認められた。このことから、血清グルタミン酸が自閉症の末梢マーカーとして有用である可能性が示唆される。末梢血と脳脊髄液中のグルタミン酸濃度は正の相関を示すことが

報告されており、今回得られた自閉症患者における血清グルタミン酸濃度の増加は脳内グルタミン酸濃度の増加を反映するものかもしれない。

自閉症では成人するまでに約10～20%の患者でてんかん発作が生じる。N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体、及び非NMDA型受容体拮抗薬が著明な抗けいれん作用を有することが動物実験によって明らかにされている。また、抗けいれん薬であるバルプロ酸はグルタミン酸の神経毒性を阻止する作用を有しているが、このバルプロ酸は自閉症患者の社会的相互関係の障害と言語性コミュニケーションの障害に有効であることが報告されている。加えて、自閉症の死後脳研究では、海馬、扁桃、中隔核、前帯状回でニューロン数の減少や樹状突起の縮小などの形態学的異常が認められ、これらの現象にグルタミン酸の神経毒性が関与していると想定することも可能である。これらを考え合わせると、自閉症における血清グルタミン酸濃度の増加は、自閉症にてんかん発作の頻度が高いこと、また脳内のニューロン数の減少や樹状突起の縮小などを説明できるかもしれない。

L-セリンとグルタミン酸濃度は健常者では正の相関関係を認めたが自閉症患者では認められなかった。L-セリンの合成・代謝経路にはグルタミン酸が関与しているので、自閉症においてもL-セリンの合成代謝が障害されている可能性は否定できない。

〔結論〕

本研究の結果から、血清グルタミン酸が自閉症における末梢生物学的診断マーカーとなりうる可能性が示された。しかしながら、自閉症の病態発見とグルタミン酸との関連性については今後の研究が必要である。

論文審査の結果の要旨

自閉症は社会的相互関係と言語性コミュニケーションの障害、特徴的な行動異常が3歳までに明らかとなる重篤な発達障害である。早期からの療育指導によって症状の重症化を予防できることから、早期診断の重要性が唱えられている。しかし、早期診断には児童精神科医による詳細な評価が必須であるため、ひろく簡便にスクリーニングできる末梢性の生物学的マーカーの確立が求められている。一方、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸が脳の発達においても重要な役割を果たしていることが知られている。そこで、申請者はグルタミン酸神経伝達に関連するアミノ酸が自閉症の末梢性生物学的マーカーとなりうる可能性に着目し、成人自閉症患者と健常対象者の血清中の濃度を比較検討した。

浜松医科大学の医の倫理委員会の承認を得て、文書と口頭で研究の趣旨を十分に説明し、書面にて同意を得た自閉症男性18名(平均年齢 21.2 ± 2.1 歳)と年齢を一致させた健常男性19名(平均年齢 22.2 ± 2.2 歳)を対象とした。末梢血血清中のグルタミン酸、グルタミン、グリシン、D-セリン、およびL-セリンの濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。自閉症患者の臨床症状の評価(自閉症診断面接—改訂版; ADI-R)、強迫性の評価(イエール・ブラウン強迫性障害尺度)、攻撃性の評価(攻撃性質問紙)、他者の心を推察する能力「心の理論」の評価(フォーパテスト)、知能評価(ウェクスラー成人知能検査—改訂版)を行い、血清アミノ酸濃度との相関を検討した。統計解析として、血清アミノ酸濃度の比較にはStudent's t-testを1%の有意水準で用い、血清アミノ酸濃度と症状評価との相関にはPearsonの相関係数を5%の有意水準で用いた。

自閉症患者の血清グルタミン酸濃度($89.2 \pm 21.5 \mu\text{M}$)は健常者($61.1 \pm 16.5 \mu\text{M}$)と比較して有意に増加し

ていた($p<0.001$)が、他のアミノ酸濃度には有意差は認められなかった。また自閉症患者の血清グルタミン酸濃度はADI-R社会性サブスコアと正の相関を示した($r=0.523$, $p=0.026$)。一方、健常者においてL-セリンとグルタミン酸との間($r=0.633$, $p=0.04$)に正の相関が認められたが、自閉症患者では相関が認められなかった。

以上の結果から、血清グルタミン酸濃度が自閉症の末梢マーカーとして有用である可能性が示唆された。末梢血と脳脊髄液中のグルタミン酸濃度に正の相関があることが報告されているが、今回得られた結果が自閉症患者における脳内グルタミン酸濃度の増加を反映するものかどうかは今後の検討を要する。

しかしながら、自閉症患者の約10~20%にてんかん発作が生じること、動物実験ではグルタミン酸によるけいれん誘発や神経毒性作用が明らかなこと、グルタミン酸の神経毒性の阻止作用を有する抗けいれん薬のバルプロ酸が自閉症患者の社会的相互関係の障害と言語性コミュニケーションの障害に有効であること、自閉症の死後脳研究で、ニューロン数の減少や樹状突起の縮小などの神経傷害が認められること等を考慮すると自閉症の病態にグルタミン酸が何らかの形で関与していることも否定できない。また、グルタミン酸からL-セリンへの代謝経路が自閉症において障害されている可能性も示唆された。

審査委員会では、申請者が脳の発達におけるグルタミン酸の役割に着目し、血清グルタミン酸濃度が自閉症における末梢性生物学的診断マーカーとなりうる可能性を示した点、さらに今後の自閉症の病態研究の方向性に関してグルタミン酸の関与による発達障害という新しい仮説を導いた点を高く評価した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 脳脊髄液のグルタミン酸濃度は血清の濃度を反映するのではないか
- 2) てんかんを合併しない自閉症でもニューロン数の減少や樹状突起の縮小があるのか
- 3) 自閉症患者の血清グルタミン酸濃度の上昇は食物嗜好の変化によらないのか
- 4) 自閉症患者脳でトランスポーター活性の変化はグルタミン酸濃度変化と矛盾しないか
- 5) グルタミン酸からL-セリンへの代謝酵素の活性が変化している可能性は
- 6) 統計的有意差の検定で危険率1%と5%を併用した理由
- 7) 自閉症が男性に起こりやすいことにグルタミン酸は関係しているのか
- 8) 血清グルタミン酸濃度と他のアミノ酸濃度との相関はどうであったか
- 9) 血清グルタミン酸濃度とADI-R社会性サブスコアの相関は健常男性ではどのような結果になると考えられるか
- 10) MRIでどのように脳内グルタミン酸量を推定できるのか
- 11) てんかん患者でも血清グルタミン酸濃度は上昇しているか
- 12) 自閉症に合併するてんかんの病態には一定の傾向があるか
- 13) 相関のないデータでも散布図を示した方が良いのではないか
- 14) 早期診断による早期介入を目指すのであれば小児被験者が必要でないか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文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	福 田 敦 夫		
	副査	三 浦 直 行	副査	佐 藤 康 二