



Serum levels of platelet-derived growth factor BB homodimers are increased in male children with autism

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2010-10-06 キーワード: 作成者: 梶塚, 正誠 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1937

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 5 6 1 号	学位授与年月日	平成 22 年 3 月 15 日
氏 名	梶 塚 正 誠		
論文題目	Serum levels of platelet-derived growth factor BB homodimers are increased in male children with autism (血清中の血小板由来増殖因子 BB ホモ二量体濃度は自閉症男児において上昇する)		

博士(医学) 梶 塚 正 誠

論文題目

Serum levels of platelet-derived growth factor BB homodimers are increased in male children with autism

(血清中の血小板由来増殖因子 BB ホモ二量体濃度は自閉症男児において上昇する)

論文の内容の要旨

[はじめに]

自閉症は社会的相互作用や言語性コミュニケーションの障害、および限定された興味と行動様式によって特徴付けられる重篤な発達障害である。その病態生理はいまだ不明であるが、少なくともその一部にはセロトニン系の機能異常が関与すると考えられている。また、自閉症の死後脳研究において *proinflammatory cytokine* が高値を示すことから、免疫系にも異常があると考えられている。血小板由来増殖因子 (PDGF) と血管内皮増殖因子 (VEGF) は、いずれもセロトニン神経の発達、分化に重要な役割を担う増殖因子であると共に、炎症や免疫反応に関与していることが知られている。そこで、本研究において我々は自閉症男児を対象として、これらの増殖因子の血清中の濃度を測定し、臨床所見との関連性を調べた。

[対象と方法]

対象は自閉症男児 31 名 (平均年齢 12.3 ± 3.2 歳、6~19 歳)、および、同年齢の健常男児 31 名 (平均年齢 12.4 ± 2.4 歳、6~19 歳) である。自閉症群のすべてが自閉症のみを有し、他の精神疾患や神経疾患に罹患していないことを確認した。自閉症群 31 名のうち、1 名は採血の 6 か月前の短期間、抗不安薬の投与を受けていたが、残りの 30 名はこれまで薬物治療を受けたことがない。自閉症群については、16 歳未満の対象者ではウェクスラー児童用知能検査第 3 版 (WISC-III) によって、また、16 歳以上の対象者ではウェクスラー成人用知能検査改訂版 (WAIS-R) によって知能指数を測定した。また、自閉症診断面接改訂版 (ADI-R) にて自閉症の臨床症状を評価した。

末梢血清中の PDGF の 3 種のサブタイプ (AA、AB、BB) と VEGF の濃度を *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) 法により測定した。自閉症群と健常群との比較には、*two-tailed Student's t-test* を用いた。PDGF や VEGF の濃度と ADI-R の評価スコア、知能指数との相関は *Pearson* の相関係数を用いて検討した。

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、すべての対象者に研究の目的と意義・内容について文書と口頭で十分な説明をし、本人および保護者より書面での同意を得た。

[結果]

PDGF-AA、PDGF-AB、VEGF の濃度は、自閉症群と健常群の間に有意差はなかった。しかし、血清 PDGF-BB の濃度は、健常者群に比し自閉症群が有意に高い値を示した。すなわち、自閉症群では 5624.5 ± 1651.8 pg/ml (mean \pm SD)、健常群では 4758.2 ± 1521.5 pg/ml (mean \pm SD) であり、両者の間に有意差が認められた ($p=0.0188$)。また、自閉症群の血清 PDGF-BB の濃度は ADI-R の症状のうち、同じ行動を繰り返すという、常同的行動パターンと正の相関を示した ($r=0.5320, p=0.0010$)。知能指数との間には有意な相関はなかった。

[考察]

自閉症では免疫系に異常があることが繰り返し指摘されてきた。例えば、自閉症の死後脳では複数の proinflammatory cytokine が上昇していることが報告され、また、自閉症ではクローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患が多いことが知られている。このことから、自閉症における免疫系の異常は中枢のみならず末梢においてもみられることが示唆される。自閉症では末梢 PDGF-BB が上昇しているという本研究の結果は、この従来の考えと矛盾しない。

本研究では、自閉症の血清 PDGF-BB 濃度は常同的行動パターンと相関していた。したがって、血清 PDGF-BB は自閉症の臨床症状の末梢マーカーになりえることが示唆される。現在のところ、血清 PDGF-BB が脳内 PDGF-BB をどの程度反映するのかなどについては不明である。しかし、セロトニン再取り込み阻害薬は自閉症の常同的行動パターンの改善に有効であり、また、PDGF-BB はセロトニン神経の発達、分化に関わっている。このことから、PDGF-BB は脳内においても自閉症の病態生理に関与しており、血清 PDGF-BB はそれを反映していることが推測される。しかし、この推論の検証には今後の検討が必要である。

[結論]

本研究の結果から、PDGF-BB が自閉症の病態生理の一部に関与していることが示唆される。

論文審査の結果の要旨

自閉症の病態生理はいまだ不明であるが、少なくともその一部にはセロトニン系の機能異常が関与すると考えられている。血小板由来増殖因子 (PDGF) は、セロトニン神経の発達、分化に重要な役割を担う増殖因子であると共に、炎症や免疫反応に関与していることが知られている。そこで、申請者は、自閉症男児を対象として、これらの増殖因子の血清中の濃度を測定し、臨床所見との関連性を調べた。

対象は自閉症男児 31 名 (平均年齢 12.3 ± 3.2 歳、6 ~ 19 歳)、および、同年齢の健常男児 31 名 (平均年齢 12.4 ± 2.4 歳、6 ~ 19 歳) である。自閉症診断面接改訂版 (ADI-R) にて自閉症の臨床症状を評価した。末梢血清中の PDGF の 3 種のサブタイプ (AA、AB、BB) を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法により測定した。

血清 PDGF-BB の濃度は、健常者群に比し自閉症群が有意に高い値を示した。また、自閉症群の血清 PDGF-BB の濃度は ADI-R の症状のうち、同じ行動を繰り返すという、常同的行動パターンと正の相関を示した ($r=0.5320, p=0.0010$)。

審査委員会は、本研究は自閉症群の血清 PDGF-BB の濃度の変化とその症状との相関を初めて報告したことを高く評価した。

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