



Decreased serum levels of transforming growth factor- β 1 in 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: 岡田, 京子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/350

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 493号	学位授与年月日	平成19年 3月14日
氏 名	岡 田 京 子		
論文題目	Decreased serum levels of transforming growth factor-β1 in patients with autism (自閉症患者における血清トランスフォーミング増殖因子ベータ1濃度の低下)		

博士(医学) 岡 田 京 子

論文題目

Decreased serum levels of transforming growth factor- β 1 in patients with autism

(自閉症患者における血清トランスフォーミング増殖因子ベータ 1 濃度の低下)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

自閉症は対人相互反応や意思伝達能力の障害、常同行為などの特徴を示す発達障害であるが、その病態は明らかになっていない。自閉症の障害は3歳までにあらわれるものの、確定診断は児童精神科医の面接によらなければ困難である。さらに自閉症は早期からの治療的介入により、精神症状などの重症化を軽減できることが知られている。よって自閉症の早期診断において生物学的マーカーを確立することは临床上極めて重要である。一方、最近我々は自閉症患者の末梢血で脳由来神経栄養因子や上皮成長因子、肝細胞増殖因子などの血清濃度を測定し、健常者に比し有意に低下している結果を得た。今回我々はさらに抗炎症性サイトカインとして知られているトランスフォーミング増殖因子ベータ 1 (TGF- β 1) の自閉症における末梢での生物学的診断マーカーとしての可能性を明らかにすることを目的とし、成人自閉症患者と健常対象者の血清TGF- β 1濃度を比較した。

〔材料ならびに方法〕

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) によって自閉症と診断された成人男性患者19名(平均年齢 23.4 ± 2.6 歳、18-28歳)と、採血時の年齢を一致させた健常男性21名(平均年齢 22.7 ± 2.3 歳、18-26歳)を対象とした。他の精神神経疾患を合併した例は対象より除外した。末梢血の採血は午前11時から正午の間に行われ、血清TGF- β 1濃度はenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN) を用いて測定した。さらに自閉症患者では、症状の評価としてAutism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)、強迫性の評価としてYale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)、攻撃性の評価にAggression Questionnaire (AQ)、他者の心を推察する能力の評価としてFaux Pas Test、知能評価にWechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) を行い、血清TGF- β 1濃度との相関を検討した。

データ分析はMann-Whitney U-test を利用した。自閉症患者におけるTGF- β 1と臨床評価の関係はPearsonの相関係数もしくはSpearmanの相関係数により決定した。P値は0.05以下を統計学的に有意であるとした。

本研究は浜松医科大学の医の倫理委員会の承認を受けており、研究開始前にすべての対象者に対し十分な説明を行い、書面による同意を得た。

〔結果〕

自閉症患者の血清TGF- β 1濃度 (7.34 ± 5.21 ng/mL) は健常者 (14.48 ± 1.64 ng/mL) と比較して有意に低下していた ($z = -5.106$, $p < 0.001$)。また、自閉症患者では血清TGF- β 1濃度とADI-R、Y-BOCS、AQ、Faux Pas Test、WAIS-Rいずれの臨床評価との間にも有意な相関は認められなかった。

〔考察〕

本研究では自閉症患者において血清TGF- β 1濃度が低下していることが示された。このことはTGF- β 1が自閉症の末梢でのマーカーとして有用である可能性を示唆している。これまでも我々は自閉症患者の血清で脳由来神経栄養因子や、上皮成長因子、肝細胞増殖因子などの低下を確認している。これらのことから、自閉症において中枢のみならず末梢においても広範な異常が生じている可能性が考えられる。一方、自閉症の死後脳研究では活性化ミクログリアの増加やサイトカインの異常が報告されており、自閉症の病態に免疫異常が存在することが示唆されている。今回検討したTGF- β 1は、免疫抑制性に作用する抗炎症性サイトカインであると同時に、脳の発達に関与していることも知られている。TGF- β 1は通常の血液脳関門を通過できないことから、血清TGF- β 1濃度が脳内のTGF- β 1を反映しているかについては疑問が残るが、中枢での異常と何らかの関わりがあるかもしれない。

〔結論〕

本研究の結果から、TGF- β 1の自閉症における末梢での生物学的診断マーカーとしての可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

自閉症は対人相互反応や意思伝達能力の障害、常同行為などの特徴を示す発達障害であるが、その病態は明らかになっていない。自閉症の障害は3歳までにあらわれるものの、確定診断は児童精神科医の面接によらなければ困難である。さらに自閉症は早期からの治療的介入により、精神症状などの重症化を軽減できることが知られている。よって自閉症の早期診断において生物学的マーカーを確立することは臨床で極めて重要である。一方、最近申請者のグループは自閉症患者の末梢血で脳由来神経栄養因子や上皮成長因子、肝細胞増殖因子などの血清濃度を測定し、健常者に比し有意に低下している結果を得た。今回申請者はさらに抗炎症性サイトカインとして知られているトランスフォーミング増殖因子ベータ1(TGF- β 1)の自閉症における末梢での生物学的診断マーカーとしての可能性を明らかにすることを目的とし、成人自閉症患者と健常対象者の血清TGF- β 1濃度を比較した。

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)によって自閉症と診断された成人男性患者19名(平均年齢 23.4 ± 2.6 歳、18-28歳)と、採血時の年齢を一致させた健常男性21名(平均年齢 22.7 ± 2.3 歳、18-26歳)を対象とした。他の精神神経疾患を合併した例は対象より除外した。末梢血の採血は午前11時から正午の間に行われ、血清TGF- β 1濃度はenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN)を用いて測定した。さらに自閉症患者では、症状の評価としてAutism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)、強迫性の評価としてYale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)、攻撃性評価にAggression Questionnaire (AQ)、他者の心を推察する能力の評価としてFaux Pas Test、知能評価にWechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)を行い、血清TGF- β 1濃度との関連を検討した。データ分析はMann-Whitney U-testを利用した。自閉症患者におけるTGF- β 1と臨床評価の関係はPearsonの相関係数もしくはSpearmanの相関係数により決定した。

自閉症患者の血清TGF- β 1濃度 (7.34 ± 5.21 ng/mL) は健常者 (14.48 ± 1.64 ng/mL) と比較して有意に低下していた ($z = -5.106$, $p < 0.001$)。また、自閉症患者では血清TGF- β 1濃度とADI-R、Y-BOCS、AQ、Faux Pas Test、WAIS-Rいずれの臨床評価との間にも有意な相関は認められなかった。

本研究では自閉症患者において血清TGF- β 1濃度が低下していることが示された。このことはTGF- β 1が自閉症の末梢でのマーカーとして有用である可能性を示唆していた。これまでも申請者等は自閉症患者の血清で脳由来神経栄養因子や、上皮成長因子、肝細胞増殖因子などの低下を確認している。これらのことから、自閉症において中枢のみならず末梢においても広範な異常が生じている可能性が考えられた。

一方、自閉症の死後脳研究では活性化ミクログリアの増加やサイトカインの異常が報告されており、自閉症の病態に免疫異常が存在することが示唆されている。今回検討したTGF- β 1は、免疫抑制性に作用する抗炎症性サイトカインであると同時に、脳の発達に関与していることも知られている。TGF- β 1は通常の血液脳関門を通過できないことから、血清TGF- β 1濃度が脳内のTGF- β 1を反映しているかについては疑問が残るが、中枢での異常と何らかの関わりがあると考えられた。

審査委員会では、本研究が、自閉症における末梢での生物学的診断マーカーとしてTGF- β 1が可能性を有することを世界で始めて報告した点を高く評価した。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) 自閉症の診断基準
- 2) アスペルガー症候群との相違点
- 3) 自閉症が男児に多いのは何故か
- 4) 自閉症の治療について
- 5) TGF- β 1の受容体について
- 6) 対照群の選定に問題はないか
- 7) 臨床症状と血清TGF- β 1濃度の相関がなかったことをどう解釈するのか
- 8) 知覚刺激への異常な反応とは具体的にどういうことか
- 9) 脳波異常としてはどういうものが見られるか
- 10) 血清TGF- β 1濃度の変化する他の疾患はあるのか
- 11) 統合失調症との関連について
- 12) 自閉症における末梢での生物学的診断マーカーとして有用であると思われるその他の因子について

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	佐藤 康二	
	副査	中原 大一郎	副査 福田 敦夫