



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

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-09-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 亀野, 陽亮 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003411

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)、血小板セレクトイン (P-selectin)、血管内皮セレクトイン (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。