



Oxytocin-induced increase in N,N-dimethylglycine and time-course of changes in oxytocin efficacy for autism social core symptoms

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-10-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加藤, 康彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003906

論文審査の結果の要旨

自閉スペクトラム症（ASD）は、社会コミュニケーションの障害と、限定された反復的な行動様式を中核症状とする神経発達症であり、効果が確立されている治療法はない。オキシトシン経鼻剤は、単回投与による中核症状の改善効果が複数の研究で示されているが、反復投与による治療効果については研究によって様々である。申請者は、反復投与に関連する分子メカニズムを明らかにするために、血漿メタボロミクス解析を行い、反復投与やオキシトシンによる中核症状改善効果と関連する代謝物の同定を行った。

研究対象者は、知能低下を認めず、他の精神疾患が除外された男性の ASD 当事者であり、オキシトシン（48IU/日）あるいはプラセボを 6 週間毎日投与した。投与前と 6 週間投与後の血漿メタボロミクス解析により代謝物を、2 週間ごとの表情の定量解析によって中核症状を評価した。他施設共同研究（東京大学、名古屋大学、金沢大学、福井大学の医学部附属病院）によって 43 名のオキシトシン投与群と 40 名のプラセボ投与群の解析が可能であった。研究対象者全員で測定できた 35 代謝物を対象に解析を行ったところ、N,N ジメチルグリシン濃度がオキシトシン投与群で有意に増加していた（PFDR=0.043, $d=0.74$ ）。更に N,N ジメチルグリシンは、オキシトシン投与による有効性が顕著に経時変化した群（投与 2 週間後の表情変化の改善と以後の変化の減衰、20 名）で、より大きな増加量を示していた（PFDR=0.004, $d=1.13$ ）。また、この増加は投与 2 週間での表情変化の改善（PFDR=0.006, $r=-0.485$ ）と 2～4 週間後の表情変化の減衰（PFDR=0.032, $r=0.415$ ）とも有意に相関していた。N,N ジメチルグリシンは、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体の部分アゴニストであり、グルタミンと共同して NMDA 受容体に作用する。オキシトシン反復投与中に NMDA 受容体の発現低下が起こるとの報告もあり、N,N ジメチルグリシン増加は、オキシトシン反復投与における NMDA 受容体の変化を示唆する結果と考えられた。審査委員会では、血漿サンプルを用いてオキシトシン反復投与に関連する代謝物を同定した点を高く評価した。

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 才津 浩智

副査 田中 悟志

副査 福田 冬季子