

脂肪細胞由来分子による ASD 病態形成メカニズムの解明

前川素子¹⁾，大西哲生¹⁾，松崎秀夫^{2,3)}，豊島 学¹⁾，豊田倫子¹⁾，森 則夫³⁾，吉川武男¹⁾

1) 国立研究開発法人理化学研究所 BSI 分子精神科学

2) 浜松医科大学医学部 精神神経医学

3) 福井大学 子どものこころの発達研究センター

【研究の背景】

自閉症スペクトラム障害 (Autism spectrum disorder: ASD) は、社会性障害、コミュニケーション障害、こだわり行動、などを特徴とする脳機能障害による小児の発達障害である。ASD 児が社会生活に少しでも良好に適応するためには、早期発見にもとづく専門家による早期教育的介入が有効であるが、ASD 児に対する客観的かつ生物学的な検査判定基準は存在しないため早期発見が困難である。また、欧米が中心となって行った全ゲノム関連解析 (GWAS) ではシナプス関連の遺伝子が多数検出されたものの、それらの遺伝学的効果は極めて弱く、いまだ病理の本体は不明である。一方、申請者は、ASD の病態生理に脂質の代謝異常があるという知見に基づき、脳の発達には脂肪細胞から分泌されるアディポカイン「FABP4」(Fatty acid binding protein 4: 別名 aP2) の存在が重要である可能性を考えるに至った。

【目 的】

本研究では、アディポカインの中でも脂肪酸結合タンパク質 FABP4 (aP2) が自閉症のバイオマーカーとして有用か否か、さらには FABP4 が ASD の病態生理に関わる可能性の有無、について検証する。

【方 法】

本研究では、First sample set として 4-12 歳の健常者 (87 名) と ASD 児 (102 名) について、Second sample set として 2-4 歳の健常者 (24 名) と ASD 児 (21 名) について、ELISA 法により空腹時の血清中 FABP4 値の測定を行った。また、ASD 児 285 名、健常者約 2000 名を対象に FABP4 の遺伝学的解析 (mutation screening) を行った。さらに、Fabp4 knockout (KO) マウスに関して、Morris water maze を用いた逆転学習試験 (固執的行動)、3 チャンバー試験 (社会的相互作用)、超音波啼鳴反応試験 (音声によるコミュニケーション)、などの自閉症関連の行動試験を行った。

【結 果】

First sample set の健常者と ASD 児について血清中 FABP4 値を調べたところ、特に低年齢 (4-6 歳) の ASD 児で FABP4 値が有意に低いという結果を得た。この結果は、Second sample set (First sample set とは異なる地域で検体採取した) でも再現された。First sample set のデータを用いて、ROC 曲線を作成して cut off 値を 16.64 ng/ml に設定したところ、4-6 歳で感度 94.4%、特異度 83.3% の確度で ASD を診断可能であることを見いだした。ASD 児を対象に FABP4 遺伝子の遺伝学的解析 (mutation screening) を行った結果、一部の ASD 児でナンセンス変異が認められた。さらに、FABP4 の低下が直接病因に関連する関連する可能性を追求するため Fabp4 KO マウスの行動解析を行った結果、3 チャンバー試験、超音波啼鳴反応試験で軽微な変化が認められた。

【考 察】

本研究により、低年齢の ASD 児において FABP4 値が有意に低いことが 2 つのサンプルグループにおいて確認された。この事実は、病因的に非常に異質性が高いと考えられてきた ASD が、発達期に限定して血清中 FABP4 に着目することで予想外の大きな亜集団を capture できることを示唆している。また、一部の ASD 児でナンセンス変異が確認されたこと、*Fabp4* KO マウスにおいて軽微ながらも自閉症関連行動に変化が認められたことから、FABP4 の低下が自閉症の病因となり得る可能性が示唆された。今後はこの研究をさらに発展させ、FABP4 の低下がどのようなメカニズムで脳の機能に影響を与えるのかについて検討して行くことが重要であると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

ASD の生物学的マーカーとして多くの知見が報告されているが、臨床応用（早期発見）につながるような感度の良いマーカーはほとんど見つかっていない。本研究において得られた、「低年齢の ASD 児において血中 FABP4 値が感度の良い生物学的マーカーになり得る」という結果は、ASD の早期発見および早期療育開始につながることを期待される。また、将来的には、ASD の病理に対する FABP4 の役割を解明することで、全く新しいパラダイムに基づく診断法・治療法・予防法を目指すことができるのではないかと考える。