

発達障害児の内因性カンナビノイド系プロファイルと臨床表現型の解析

大橋 圭

名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野

【研究の背景】

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder, ASD) の臨床症状は多様であり、様々な臨床表現型の集合体である。その病因は多様であり、発症メカニズムには環境要因と遺伝要因の両者が複合的に関与しており、単一の病因で説明するのは困難であると考えられている。いと考えられている。“内因性カンナビノイド (endocannabinoid, eCB) 系の乱れ”は環境要因と遺伝要因の両者から影響を受ける ASD の統合的な病因 (中間表現型) の一つと考えられている。

疫学研究から明らかとなった ASD の発症に関与する代表的な環境要因として胎児期のバルプロ酸への暴露、遺伝要因として脆弱 X 症候群の原因遺伝子である FMR1 遺伝子の変異があり、いずれにおいてもモデル動物研究では eCB 系の異常が起こる事が明らかとなっている^{1,2)}。一方で、実際の ASD 患者を対象として eCB 系の検討を行った研究は非常に限られている。

【目 的】

本研究の目的は ASD 患者の中に eCB 系の乱れが存在する一群が存在すると仮説を立て、その生物学的および臨床的な特徴を明らかにすることを目的とする。

【方 法】

対象: DSM-5 の診断基準に基づき ASD と診断された児

方法:

< eCB 系プロファイルの同定 >

• CB1、CB2、FAAH、MAGL の発現量の測定:

末梢血白血球から抽出した mRNA を用いて、RT-PCR により行う

< 臨床表現型の評価 >

• AQ (Autism-Spectrum Quotient) 児童版: 自閉症傾向、下位尺度の評価

• SRS (Social Responsiveness Scale)-2:

社会的コミュニケーションと対人相互反応交流、興味の限局と反復行動、下位尺度の評価

• ADHD-Rating Scale: 多動衝動性、不注意の評価

【結 果】

47 人 (男児 36 人、女児 11 人、年齢 (中央値) 14.3 歳) の対象患者から検体収集を行った。AQ 児童用の総得点 (中央値) は 29.5、SRS-2 の合計の T 得点 (中央値) は 80 であった。

CB1、CB2、FAAH、MAGL の mRNA の発現量と各臨床表現型の相関係数は表 1-3 に示す通りであった。CB1 と AQ 児童用の下位尺度である“注意の切り替え” ($r_s = -0.372$, $p = 0.03$)、CB2 と“注意の切り替え” ($r_s = -0.329$, $p = 0.05$) および“想像力”

($r_s = -0.529$, $p = 0.01$)に統計学的有意に相関を認めた。自閉症傾向の強さ、ならびのその他の下位尺度、ADHD 傾向の強さとは相関を認めなかった。

表 1 AQ 児童用と関連 (Spearman の相関係数)

	総得点	社会的 スキル	注意の 切り替え	細部への 注目	コミュニケーション	想像力	
CB1	-0.126	0.045	0.061	-0.372*	0.119	-0.276	
CB2	-0.262	-0.037	-0.061	-0.329*	-0.066	-0.529**	
FAAH	0.045	0.064	0.013	0.031	0.095	0.038	*: $p < 0.05$
MAGL	0.018	0.307	-0.186	-0.001	0.046	-0.069	** : $p < 0.01$

表 2 SRS-2 の結果との関連 (Spearman の相関係数)

	総合得点	SCI	RRB	社会的 気づき	社会的 認知	コミュニケーション	動機づけ
CB1	0.089	0.118	-0.026	0.194	-0.015	0.092	0.216
CB2	0.063	0.112	-0.103	-0.020	0.090	0.156	0.014
FAAH	0.157	0.156	0.113	-0.021	0.240	0.143	0.200
MAGL	0.307	0.262	0.271	0.206	0.127	0.245	0.251

表 3 ADHD-RS の結果との関連 (Spearman の相関係数)

	総合得点	不注意	多動・衝動性
CB1	0.178	0.235	0.018
CB2	-0.072	-0.076	-0.072
FAAH	0.018	-0.015	0.034
MAGL	-0.011	0.015	-0.084

【考 察】

全体的な自閉症傾向の強さと *CB1*, *CB2*, *FAAH*, *MAGL* の mRNA の発現量に有意な相関関係は認めなかったが、一部の下位尺度と *CB1* および *CB2* の mRNA の発現量に相関を認めた。これまでの報告では、ASD 児では定型発達児に比べて *CB2* の発現量が多いとの報告³⁾があるが、一定の見解には至っていない。

また、ASD 児では定型発達児に比べ AEA が低いとの報告^{4,5)}、および、ADHD 児では定型発達児に比べ *FAAH* の酵素活性が低いとの報告がある⁶⁾。今後は AEA および 2-AG、*FAAH* および *MAGL* の酵素活性の測定を行い、その関連性の検討を行う。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

eCB 系と ASD の発症や病態との関連や eCB 系の乱れで発症する臨床表現型が明らかになることで、ASD 発症の新たな危険因子の同定や予防法の解明につながる。また、患者毎の eCB 系プロファイルに合わせた新たな治療開発へと展開可能となる。

【参考・引用文献】

- 1) Servadio M, Melancia F, Manduca A, et al. Targeting anandamide metabolism rescues core and associated autistic-like symptoms in rats prenatally exposed to valproic acid. *Transl Psychiatry* 2016; 6; e902.

- 2) Maccarrone M, Rossi S, Bari M, et al. Abnormal mGlu 5 receptor/endocannabinoid coupling in mice lacking FMRP and BC1 RNA. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35; 1500-9.
- 3) Siniscalco D, Sapone A, Giordano C, et al. Cannabinoid receptor type 2, but not type 1, is up-regulated in peripheral blood mononuclear cells of children affected by autistic disorders. *J Autism Dev Disord* 2013; 43; 2686-95.
- 4) Karhson DS, Krasinska KM, Dallaire JA, et al. Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2018; 9; 18.
- 5) Aran A, Eylon M, Harel M, et al. Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2019; 10; 2.
- 6) Centonze D, Bari M, Di Michele B, et al. Altered anandamide degradation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurology* 2009; 72; 1526-7.