

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591724

研究課題名(和文) 広汎性発達障害におけるメタボリック症候群予測マーカーの探索

研究課題名(英文) A study to investigate biomarkers of metabolic syndrome in pervasive developmental disorder

研究代表者

館農 勝 (Tateno, Masaru)

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：60464492

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：広汎性発達障害(PDD)におけるメタボリック症候群の発症に関与する分子生物学的メカニズムを解析することを目指した。加齢の影響を排除するため、思春期青年期PDDのみを対象とした。臨床症状と肥満との間に有意な相関は見られなかった。ELISA法により、メタボリック症候群に関連した作用を有するタンパクであるadipocytokinesの測定を行った。脂肪酸結合タンパク(FABP)のisoformの一つであり、肥満や糖尿病への関連が報告されているFABP4を処置し、神経幹細胞から神経細胞への分化能に与える影響について評価したところ、一定の濃度において神経分化を促進する方向に働いた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to investigate the biological mechanisms of metabolic syndrome (MS) in pervasive developmental disorder (PDD). Since the risk of MS could be increased as the people become older generally, the subjects of this study were limited to young youth cases. We developed database of clinical features of the subjects and analyzed the data comprehensively. As a biological investigation, we measured adipocytokines, such as Adiponectin, Leptin, TNF-alpha, IGF-1, Resistin, TGF-beta, IL-6, and PAI-1, in serum of PDD subjects by using Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA). We also examined the effect of fatty acid-binding protein (FABP) on the neurogenesis from neural stem cells (NSC) obtained from rat embryos. The results demonstrated that FABP4, which has been reported to be related to MS, might increase the number of neurons from NSC at certain concentration.

研究分野：医歯薬学

キーワード：広汎性発達障害 自閉症 メタボリック症候群 肥満

1. 研究開始当初の背景

広汎性発達障害 (PDD) は、1) 社会性の障害、2) 興味・関心の限定や常同的行動様式、3) コミュニケーションの障害を三徴とする。世界各国で行われた大規模な疫学調査の結果から、PDD の発生率は 1% を超えると報告されており、その数は、これまで考えられていたよりもはるかに多い事が指摘されている。

米国で行われた調査の結果から、PDD では健常対象群に比べて、肥満や耐糖能異常を有する割合が高いこと (Curtin et al, BMC Pediatr 2010)、成人 PDD では 3 分の 1 以上に肥満、あるいは、脂質異常症を認めること (Tyler et al, Am J Intellect Dev Disabil 2011) などが報告されている。

内臓脂肪型の肥満に加えて、耐糖能異常、脂質異常症、高血圧のうちいずれか 2 つ以上を併せ持った状態をメタボリック症候群と呼ぶが、日本人の死因の上記を占める虚血性心疾患や脳血管疾患とも深く関係しており、社会の関心は極めて高い。

メタボリック症候群の発症、および、その予防に関して様々な研究が活発に行われているが、PDD におけるメタボリック症候群の発症に関して行われた研究は極めて少ない。

2. 研究の目的

米国の報告で、一般人口に比べてメタボリック症候群の発生率が高いとされている PDD を対象として、我が国の思春期・青年期 PDD における肥満や耐糖能異常の発生率について調査し、メタボリック症候群の発症に関連する臨床症状、および、メタボリック症候群の発症予測マーカーの探索を行う。

また、PDD におけるメタボリック症候群の発症への関与が推察される生物学的基盤についての検討を行う。

3. 研究の方法

1) DSM-IV-TR の診断基準に基づき PDD と診断した症例に関して、その臨床症状、ウェクスラー式知能検査をはじめとした発達心理検査の結果、自閉症スペクトラム指数 (AQ) や自覚的 ADHD 症状について評価する ASRS 等の自記式スケールの結果、広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度 (PARS) に基づく聴取により得られた行動特性の結果等を数値化し、耐糖能異常の有無や BMI (Body Mass Index) を用いた肥満の重症度との相関について解析した。BMI については、日本肥満学会の基準に基づき、BMI 18.5 未満の低体重、18.5 以上かつ 25 未満の標準体重、そして 25 以上の肥満状態の 3 群に分けて各種評価スケールの結果を統計解析した。

2) 研究対象者の末梢血を用いて、ELISA 法

により、肥満関連因子である Adiponectin, leptin, TNF-alpha, IGF-1, Resistin, IL-6, PAI-1, TGF-beta の計測を行った。

3) 脂肪酸結合タンパク (fatty acid-binding protein: FABP) の isoform の一つである FABP4 は、肥満や糖尿病の発症に関与すると報告されており、また、FABP7 は、自閉症の病態基盤との関連が示唆されている。この FABP7 は、神経幹細胞や海馬歯状回の神経前駆細胞に発現し、神経新生の制御に関与している可能性が報告されている。そこで、ラット胎仔終脳より得た神経幹細胞に FABP4 を処置し、Tuj-1 抗体を用いた ELISA 法で、神経幹細胞から神経細胞への分化能に与える影響について評価した。

4. 研究成果

1) PDD の臨床症状とメタボリック症候群との関連について

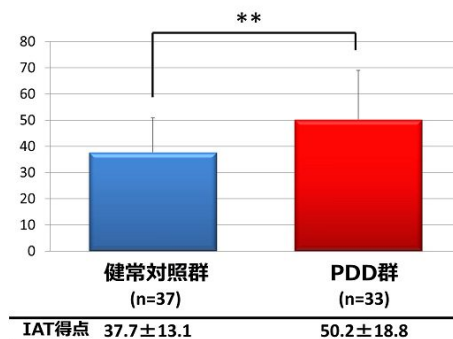
メタボリック症候群は、一般人口において、加齢と共にその発生率が高くなるため、本研究においては、年齢による影響を最小限とするため、13 歳から 22 歳までの思春期・青年期のみを対象に検討を行った。対象となった PDD 102 名 (Male: Female=66:36) において、年齢と BMI との間には、統計学的に有意な相関を認め ($r=0.376$, $P=0.00010$)、BMI 25 以上の肥満状態にあったものは、13.7% ($n=14$) であった。ウェクスラー式知能検査 (WAIS, WISC) で IQ 70 未満であったものを精神遅滞 (MR) ありとし、MR の有無で群間比較したところ、BMI に有意な差は認めなかった。また、MR の重症度と BMI の相関について検討を行ったが、有意な相関は見られなかった ($r=0.035$, $P=0.72960$)。

精神遅滞を有さない PDD 33 名を対象に、インターネット依存度を簡便に評価するインターネット依存度テスト (IAT) を施行したところ、健常対照群に比べて有意に高いスコアであった (図 1)。

生活習慣と肥満の関連が示唆されたため、ネット依存やひきこもりと肥満との関連性について、引き続き検討を行っている。

図 1

Internet Addiction Test (IAT) を用いた広汎性発達障害におけるネット依存度の評価

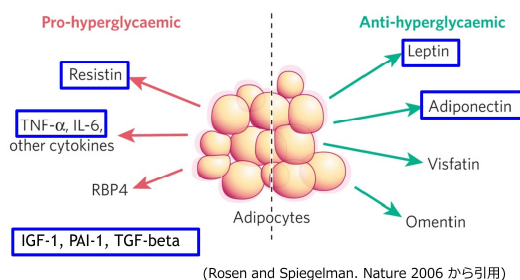


** $P < 0.01$

2) PDD における adipocytokines について
 対象者の末梢血を用いて、脂肪細胞から分泌され、メタボリック症候群に関連した作用を有するタンパクである adipocytokines を ELISA 法により計測した。

PDD および健常対象群において図 2 に示した Adiponectin, Leptin, TNF α , IGF-1, Resistin, TGF β , IL-6, PAI-1 の測定を行ったが、本報告書作成までに、一定の結論を導き出すには至っておらず、引き続き、検討を行う予定である。

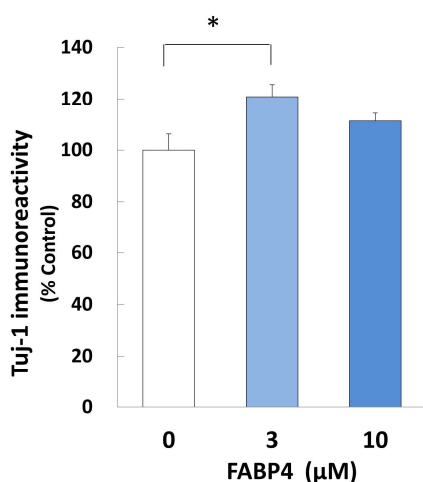
図 2



3) PDD でのメタボリック症候群発症における FABP4 の関与の可能性について

胎齢 13.5 日のラット胎仔から摘出した終脳をピペティング分散後、FGF-2 を含む NBM 培地に懸濁し、オルニチン及びフィブロンネクチンでコーティングした培養ディッシュに播種し、Monolayer 法で神経幹細胞を選択的に増殖させた。神経幹細胞を回収後、培地内の増殖因子を除去した神経分化条件で播き直した。播き直し直後の細胞は、ほぼ全てが Nestin 陽性であったが、3 日間の分化条件での培養で、Tuj-1/MAP2 といった神経細胞に特異的な蛋白、GFAP、および olig2 といった、グリア細胞のマーカー蛋白陽性の細胞数が増加した。神経幹細胞に FABP4 を処置した上で分化誘導し、Tuj-1 抗体を用いた ELISA 法で、神経幹細胞から神経細胞への分化能を評価した。その結果、図 3 に示したように、3 micMol の濃度で、対照群に比べて有意な神経細胞への分化割合の増加を認めた。

図 3



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 13 件)

- 1) Teo AR, Stufflebam K, Saha S, Fetters MD, Tateno M, Kanba S, Kato TA. Psychopathology associated with social withdrawal: Idiopathic and comorbid presentations. Psychiatry Res. 2015 (in press) doi: 10.1016/j.psychres. 2015. 04. 033. (査読有)
- 2) Watabe M, Kato TA, Teo AR, Horikawa H, Tateno M, Hayakawa K, Shimokawa N, Kanba S. Relationship between Trusting Behaviors and Psychometrics Associated with Social Network and Depression among Young Generation: A Pilot Study. PLoS One. 2015; 10(3) :e0120183. doi: 10.1371/journal.pone.0120183. (査読有)
- 3) Teo AR, Fetters MD, Stufflebam K, Tateno M, Balhara Y, Choi TY, Kanba S, Mathews CA, Kato TA. Identification of the hikikomori syndrome of social withdrawal: Psychosocial features and treatment preferences in four countries. Int J Soc Psychiatry. 2015;61(1):64-72. doi: 10.1177/0020764014535758. (査読有)
- 4) 館農勝. 精神障害患者における肥満と糖尿病. 精神科治療学 2014; 29(2) :207-211. (査読無)
- 5) Yoshinaga T, Hashimoto E, Ukai W, Ishii T, Shirasaka T, Kigawa Y, Tateno M, Kaneta H, Watanabe K, Igarashi T, Kobayashi S, Sohma H, Kato T, Saito T. Effects of atelocollagen on neural stem cell function and its migrating capacity into brain in psychiatric disease model. J Neural Transm.2013;120(10):1491-8. doi: 10.1007/s00702-013-1010-4. (査読有)
- 6) Tayama M, Tateno M, Park TW, Ukai W, Hashimoto E, Saito T. The study of

cognitive characteristics in Asperger's disorder by using a modified Prisoner's Dilemma game with a variable payoff matrix. PLoS One.2012;7(11):e48794. doi: 10.1371/journal.pone.0048794. (査読有)

7) Shirasaka T, Hashimoto E, Ukai W, Yoshinaga T, Ishii T, Tateno M, Saito T. Stem cell therapy: social recognition recovery in a FASD model. Transl Psychiatry. 2012;2:e188. doi: 10.1038/tp.2012.111. (査読有)

8) Tateno M, Park TW, Kato TA, Umene-Nakano W, Saito T. Hikikomori as a possible clinical term in psychiatry: a questionnaire survey. BMC Psychiatry. 2012;12:169.doi: 10.1186/1471-244X-12-169. (査読有)

〔学会発表〕(計 14 件)

1) Tateno M, Kato TA, Teo AR, Shirasaka T, Tayama M, Saito T. Recent issues related to ASD and ADHD in youth and young adults. The 5th World Congress of Asian Psychiatry 2015年3月3日~6日九州大学医学部百年講堂(福岡県福岡市)

2) Tateno M, Shirasaka T, Tayama M, Saito T. Internet addiction and ADHD symptoms in college students in Japan (Symposium: Social Development and Psychopathology in Youth: ASD, ADHD, Hikikomori) The 5th World Congress of Asian Psychiatry 2015年3月3日~6日九州大学医学部百年講堂(福岡県福岡市)

3) Tateno M. Social withdrawal in autism spectrum disorders. (Symposium: Mental Health Implication of Social Isolations) XVI World Congress of Psychiatry 2014年9月14日~18日, Madrid, Spain

4) Tateno M. Brief Review of Clinical Practice of ADHD in Japan (Symposium: The psychopharmacological and behavior intervention on ADHD: an Asian perspective) The 2nd Asian Congress on ADHD 2014年3月8日~9日東京医科大学病院(東京都新宿区)

5) 田山真矢, 館農勝, 谷内早苗, 齋藤利和. 広汎性発達障害におけるインターネットアディクションと自覚的孤独感に関する検討 第54回日本児童青年精神医学会総会 2013年10月10日~12日札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

6) Tateno M. Post-graduate training in child and adolescent psychiatry in Japan (Symposium: Progressive educational initiatives in child & adolescent psychiatry around the globe) 15th International Congress of ESCAP 2013年7月6日~10日, Dublin, Ireland

7) Tateno M, Kato TA, Teo AR, Saito T. Hikikomori phenomenon and psychiatric disorders 15th International Congress of ESCAP 2013年7月6日~10日, Dublin, Ireland

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

館農 勝 (TATENO, Masaru)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号: 60464492

(2) 研究分担者

鵜飼 渉 (UKAI, Wataru)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号: 40381256

古橋 真人 (FURUHASHI, Masato)
札幌医科大学・医学部・助教
研究者番号: 20563852

渡邊 公彦 (WATANABE, Kimihiko)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号: 70464493