

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860997

研究課題名(和文)子どものうつ症状と自閉症スペクトラム特性におけるサイトカインの役割

研究課題名(英文)The role of cytokines in the pathophysiology of autism and depression

研究代表者

篠山 大明(SASAYAMA, Daimei)

信州大学・学術研究院医学系・助教

研究者番号：90447764

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：免疫系と神経系はサイトカインを介して双方向性の密接なネットワークを形成しており、自閉症スペクトラム障害(ASD)においても一部のサイトカインが上昇していることが過去に報告されている。本研究では、ASDのある子どもを対象とし、サイトカインと認知機能との関連を調べ、炎症反応に重要な役割を果たすサイトカインであるインターロイキン-6(IL-6)の血中濃度が高い子どもほど言語理解能力が低いことが確認された。発達段階におけるIL-6がASDの一部の群に特徴的な認知機能発達の障害の要因となっている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Evidence indicates that immune system and nervous system reciprocally regulate each other through cytokines. Previous reports have shown that some cytokines are increased in patients with autism spectrum disorder (ASD). In the present study, we showed that children with ASD who had higher blood levels of interleukin-6 (IL-6) had lower verbal comprehension scores. This finding suggests the possibility that IL-6 may play a role in the impairment of cognitive development in those with ASD.

研究分野：精神医学

キーワード：自閉症スペクトラム サイトカイン 認知機能

1. 研究開始当初の背景

近年、免疫系と神経系がサイトカインを介して双方向性の密接なネットワークを形成していることが明らかになり、精神障害におけるサイトカインの役割が注目を集めるようになってきた。今までに、自閉症スペクトラム障害 (ASD) において IL-6 を初めとする一部のサイトカインの血中濃度が上昇していることが報告されている。また、申請者は、代表的な炎症性サイトカインであるインターロイキン (IL)-6 の血中濃度が統合失調症の患者で高いこと、さらにうつ病患者と統合失調症患者で髄液中 IL-6 も上昇していることを過去に報告した。

最近の研究で、サイトカインにより発現が誘導されるシクロオキシゲナーゼ-2 を選択的に阻害するセレコキシブが、ASD に伴う問題行動やうつ病の症状をやわらげるのに有効であったと報告されたことから、免疫異常をターゲットにした新たな治療法の開発に期待がもたれている。将来のバイオマーカーや治療法開発のために、ASD やうつ病におけるサイトカインの役割を明らかにすることが求められている。

うつ病は抑うつ気分、意欲低下などを主症状とする障害であり、症状の重症度は状態によって変化する。一方で、ASD は社会性およびコミュニケーションの障害、限定された興味・行動・活動などで特徴づけられる障害であり、生まれ持った特性であると考えられている。うつ病症状と ASD 特性は高率に併存するため、併存も踏まえてサイトカインが ASD の特性とうつ病の症状のそれぞれにどのように影響を与えているかを調べる必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、ASD 特性およびうつ病症状と血中サイトカイン濃度との関連を調べることにより、血液バイオマーカーとしての可能性を検証することを目的としている。

ASD 特性は正常と障害との境界が不明瞭であるため、ASD の診断の有無が生物学的特性を正確に反映しているとは考えにくい。従って、診断の有無ではなく、詳細な神経心理学的検査結果や評価尺度などの指標を用いて解析を行うことで、従来の研究では明らかにできなかったサイトカインとの関係性を新たに見出すことを目指した。

さらに、本研究では、ASD 特性とうつ病症状の両要因を考慮した解析を行うことを目的とした。サイトカイン濃度が ASD あるいはうつ病のバイオマーカーとなり得るかどうかを検証している既存の研究は数多くあるが、うつ病症状と ASD 特性の両要因を同時に考慮して解析を行ったものはない。ASD 特性とう

つ状態が高率に併存する現状からは、臨床場面で有用なバイオマーカーの開発のためには、ASD 特性とうつ病症状の併存を念頭に置いた研究が必要であると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 信州大学医学部附属病院子どものこころ診療部を受診し、ASD と診断され、ウェクスラー児童用知能検査-III (WISC-III) またはウェクスラー児童用知能検査-IV (WISC-IV) を実施した 9-15 歳の患者 (男性 10 名、女性 5 名; 平均年齢 11.5 ± 2.1) を対象とし、マルチプレックスアレイによって、IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN-, TNF- の血清濃度の測定を行い、さらに、自閉症スペクトラムの特性評価のために保護者評価による高機能自閉症スペクトラム・スクリーニング質問紙 (ASSQ-R) を行った。

(2) 定型発達の 222 名の成人 (男性 91 名、女性 131 名; 平均年齢 44.6 ± 12.4) に対して、ウェクスラー成人知能検査-III (WAIS-III) と自閉症スペクトラム指数 (AQ) スコアの測定を行った。対象者のうち 90 名 (男性 44 名、女性 46 名; 平均年齢 42.6 ± 11.6) は大うつ病性障害患者、132 名 (男性 47 名、女性 85 名; 平均年齢 45.9 ± 12.8) は健常者であり、大うつ病性障害患者に対してはハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) を実施した。マルチプレックスアレイによって、IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN-, TNF- の血清濃度の測定を行った。

4. 研究成果

(1) ASD と診断された 15 名の血清を用いた 10 種類のサイトカインの測定では、70% 以上のサンプルで測定可能下限濃度を上回ったのは IL-6 および IL-8 のみであった。IL-6 および IL-8 の血清濃度は、いずれも年齢、性別との有意な関連は認めず、ASSQ-R の得点とも有意な相関は認めなかった。対象者のうち 7 名は WISC-III を実施しており、残りの 8 名は WISC-IV を実施していたが、いずれの検査においても、IL-6 の血清濃度は言語理解指標と有意な負の相関を示した (WISC-III: $r = -0.88, p < 0.01$; WISC-IV: $r = -0.74, p = 0.036$; WISC-III および WISC-IV を合わせて解析 [図 1]: $r = -0.63, p = 0.011$)

(2) 上記の(1)の結果を踏まえ、成人ボランティアを対象に血清サイトカインの測定を行った。測定した 10 種類のサイトカインのうち IL-1 に関しては 22.5% のサンプルが測定可能下限濃度以下であったが、他のサイトカインはすべて測定範囲内の濃度であった。いずれのサイトカインも認知機能、AQ の得点、およびうつ病評価尺度得点と有意な関連は認めなかった。

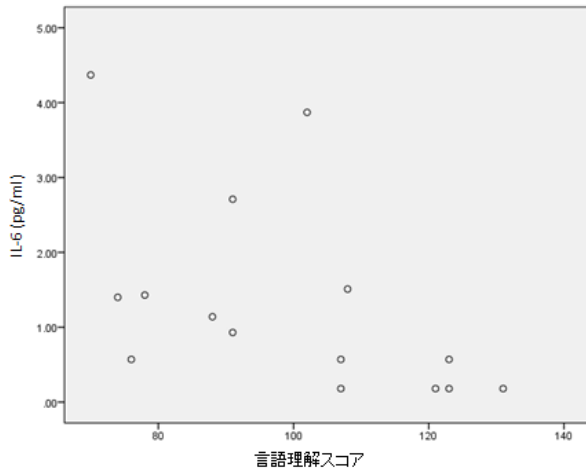


図1 WISC 言語理解スコアと IL-6 濃度の関係：血清 IL-6 濃度は WISC 言語理解スコアと有意な負の相関を示した ($r = -0.63$, $p = 0.011$)

上記(1), (2)の結果より、ASD の子どもにおいては IL-6 の血中濃度が高いと言語理解能力の発達が妨げられる可能性が示唆された。一方で、成人期においては、サイトカイン濃度と認知機能との間に有意な関連が認められなかったことから、認知機能が急速に発達する幼少期における IL-6 濃度が神経の発達に影響を与えている可能性がある。このような IL-6 濃度と認知機能との関連は、IL-6 濃度が高い遺伝子型 (IL6R Asp358Ala) を有する人はそうでない遺伝子型の人とくらべて言語性知能が低いという過去の報告[1]と矛盾しない結果である。

今回得られた WISC-III 及び WISC-IV のデータから、言語理解、知覚推理 (知覚統合)、作業記憶 (注意記憶)、作業速度、処理速度の指標を用いて、児童の知能プロフィールを Ward 法によるクラスター分析にてクラスター化したところ、言語理解が高い群と低い群に加え、言語理解は中程度であるが作業記憶が低く処理速度が高い群が認められた (図 2)。

同様に、成人の WAIS-III 結果より、知能プロフィールを Ward 法によるクラスター分析にてクラスター化すると、AQ 高値群では、ASD の児童と同様、言語理解が中等度で処理速度が高く作動記憶が低い群が存在した (図 3)。一方で、AQ 低値群では同様の傾向がみられる群は認めなかった (図 4)

これらの結果より、ASD の特性が強い人たちの一部に、特有の知能プロフィールを有する群が存在することが示唆された。詳細な知能プロフィールとサイトカインの関係については、今後さらなる研究で明らかにする必要がある。

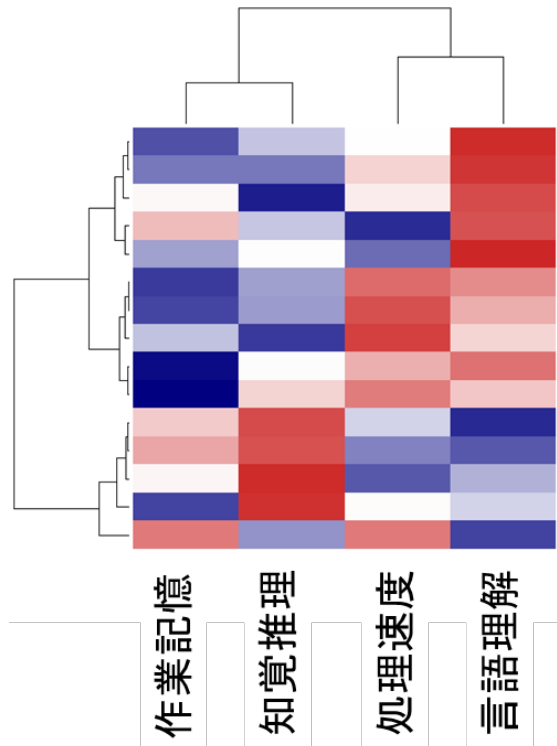


図2 WISC スコアのヒートマップ：ASD の子ども 15 名の知能プロフィールをクラスター分析し並べ替えた後にヒートマップに示した。赤が高いスコア、青が低いスコアを表している。

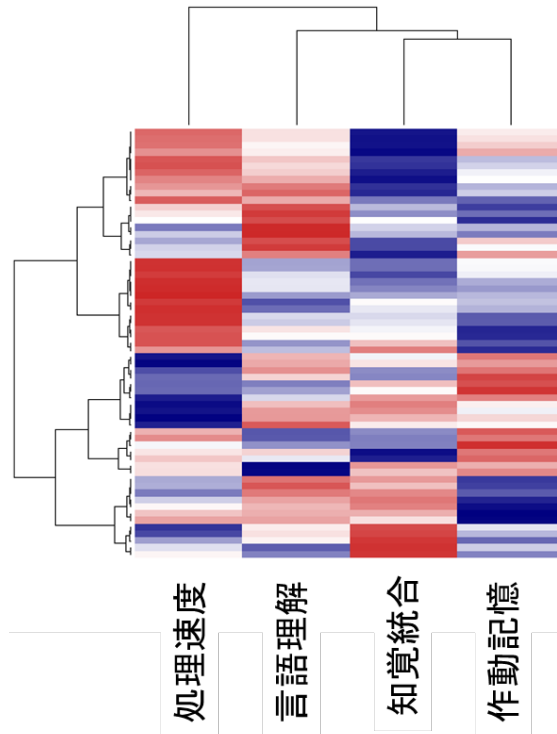


図3 WAIS-III スコアのヒートマップ：健常成人 132 名のうち AQ が 23 点以上の 63 名の知能プロフィールをクラスター分析し並べ替えた後にヒートマップに示した。赤が高いスコア、青が低いスコアを表している。

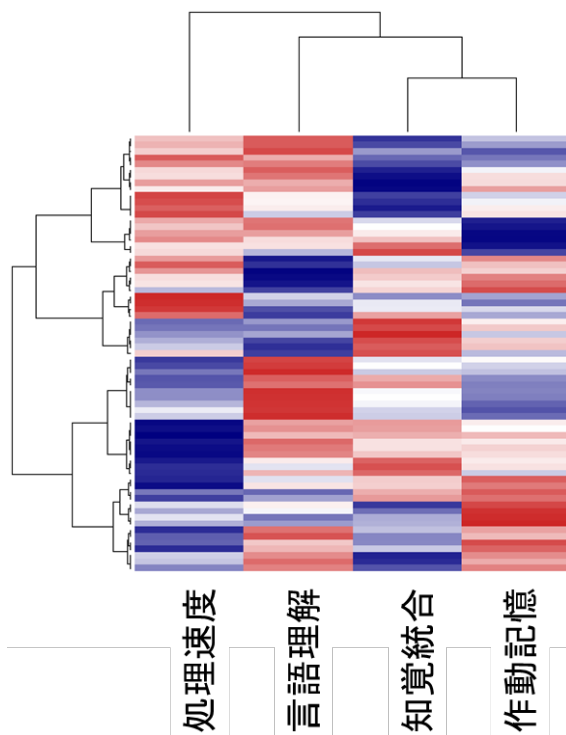


図4 WAIS-III スコアのヒートマップ：健常成人 132 名のうち AQ が 22 点以下の 69 名の知能プロフィールをクラスター分析し並べ替えた後にヒートマップに示した。赤が高いスコア、青が低いスコアを表している。

以上の結果より、高濃度の IL-6 によって認知機能発達が妨げられるため、発達段階における IL-6 が、ASD の一部の群に特徴的な認知機能発達の障害の要因となっている可能性が示唆された。

<引用文献>

[1] Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Amano N, Kunugi H. Association of cognitive performance with interleukin-6 receptor Asp358Ala polymorphism in healthy adults. J Neural Transm. 2012 Mar;119(3):313-8.

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1件)

Sasayama D, Hori H, Yamamoto N, Nakamura S, Teraishi T, Tatsumi M, Hattori K, Ota M, Higuchi T, Kunugi H. ITIH3 polymorphism may confer susceptibility to psychiatric disorders by altering the expression levels of GLT8D1. J Psychiatr Res. 2014 Mar;50:79-83. 査読有

6 . 研究組織

(1)研究代表者

篠山 大明 (SASAYAMA, Daimei)

信州大学・学術研究院医学系・助教

研究者番号：90447764