

令和 5 年 4 月 20 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16898

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Endo-cannabinoid system profile and clinical phenotype of children with developmental disorders.

研究代表者

大橋 圭 (Ohashi, Kei)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教

研究者番号：10824576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：自閉スペクトラム症(ASD)児の内因性カンナビノイドプロファイル(カンナビノイド1(CB1)受容体、カンナビノイド2(CB2)受容体、内因性カンナビノイドの代謝酵素であるFAAH(fatty acid amide hydrolase)およびMAGL(monoacylglycerol pipase))の発現量(mRNA)と臨床表現型の関連性の解析を行った。全体的な自閉傾向の強さとそれぞれのmRNAの発現量に有意な相関は認めなかったが、CB1受容体のmRNAの発現量と下位尺度である“注意の切り替え”、CB2受容体のmRNAの発現量と“注意の切り替え”・“想像力”に統計学的に有意な相関を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉スペクトラム症の特定の臨床症状と内因性カンナビノイドプロファイルに関連性があることが示された。この後はより詳細に内因性カンナビノイドプロファイルを明らかにすることで、自閉スペクトラム症の病態の解明や治療薬の開発につなげられる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the endo-cannabinoid profile of children with autism spectrum disorder (ASD), including cannabinoid 1 (CB1) and cannabinoid 2 (CB2) receptors, the endo-cannabinoid metabolizing enzymes FAAH (fatty acid amide hydrolase) and MAGL (monoacylglycerol pipase) expression levels (mRNA) and clinical phenotype. Although no significant correlation was found between the overall strength of autistic tendency and the expression level of each mRNA, statistically significant correlations were found between the expression level of CB1 receptor mRNA and the subscale "attentional switching" and between the expression level of CB2 receptor mRNA and "attentional switching" and "imagination".

研究分野：神経発達症

キーワード：自閉スペクトラム症 内因性カンナビノイド 神経発達症

1. 研究開始当初の背景

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。“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。

カンナビノイド受容体には CB1 受容体と CB2 受容体の 2 種類がある。CB1 受容体は脳内に広く分布し、CB2 受容体は免疫系細胞に多く発現しているが、一部の神経系細胞にも発現している。アナンダマイド(AEA)および 2-アシルグリセロール(2-AG)を代表とする eCB は、そのリガンドとして作用し、eCB シグナルはシナプス前終末に逆行性に作用し、長期シナプス可塑性に寄与している事が分かっている。

疫学研究ならびに遺伝学的研究から明らかとなった ASD の発症に関与する要因のいくつかは eCB に影響を与えることが明らかになっている。一方で、実際の ASD 患者を対照として eCB 系の検討を行った研究は非常に限られている。

2. 研究の目的

本研究では、実際の ASD 患者の中に中間表現型として 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し、ASD の病態の一部の解明を目指す。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。

3. 研究の方法

DSM-5 の診断基準に基づき ASD と診断された児を対象に下記の通り eCB 系プロファイルの同定および臨床表現型の評価を行った。

< eCB 系プロファイルの同定 >

・ CB1、CB2、eCB の代謝酵素である FAAH および 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、興味の局限と反復行動、下位尺度の評価

・ ADHD-Rating Scale：多動衝動性、不注意の評価

4. 研究成果

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
MAGL	0.018	0.307	-0.186	-0.001	0.046	-0.069

^: $p < 0.05$, ^^: $p < 0.01$

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

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、一部の低位尺度と *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[1]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[2,3]、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[4]。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。

<引用文献>

- 1) 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.
- 2) Karhson DS, Krasinska KM, Dallaire JA, et al. Plasma anandamide concentrations are lower in children with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2018; 9; 18.
- 3) Aran A, Eylon M, Harel M, et al. Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder *Mol Autism* 2019; 10; 2.
- 4) Centonze D, Bari M, Di Michele B, et al. Altered anandamide degradation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurology* 2009; 72; 1526-7.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------