

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 21 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461774

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害の3独立症状各々に特異的に関与する生化学的因子の解明

研究課題名(英文) Investigation into the biochemical factors associated with each of 3 independent ASD symptoms.

研究代表者

篠原 一之 (SHINOHARA, Kazuyuki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：30226154

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、乳児期ASD独立症状様行動重症度と生化学的因子の関連性に関する母子コホート研究を実施した。生後18か月時点でのM-CHAT得点と、遺伝子多型との関連性を分析した。分散分析の結果、M-CHAT全23項目の合計得点の群間差が、BDNF (Val/Val vs. Met)と、5HTTLPR (SS vs. L carrier)で有意になった。本研究の結果は、ストレスなどの環境要因に対して影響を受けやすい遺伝子型を持つ児ではASDのリスクが高くなる可能性を示唆している。

研究成果の概要(英文)：The present study investigated the association between the symptomatic severity of ASD-like behavioral tendency and the biochemical factors by a longitudinal birth-cohort study. The analysis revealed that the total score of M-CHAT at 18 months-old is significantly associated with the genotypes of single nucleotide polymorphism in brain-derived neurotrophic factor gene and variable tandem repeat number polymorphism in serotonin-transporter gene. These results indicate that genetic polymorphisms, that exacerbate vulnerability to environmental stresses, serve as the risk factor for expression of ASD-like behavioral tendency.

研究分野：児童精神医学

キーワード：ASD コホート 遺伝子多型

## 1. 研究開始当初の背景

ASD 独立症状の重症度分布に基づいて、ASD 病像をより正確に類型化する ASD 3 独立症状重症度パターンモデル(Gebregziabher et al., 2012; Bitsika et al., 2008)が、新たな ASD 病像モデルとして有力視されている。しかし、ASD の「発症」に関わる生化学的因子が明らかにされているのに対し、各独立症状の「重症度」を規定する生化学的因子解明はほとんど進んでいない。

研究代表者等は、小児自閉症評定尺度 (CARS)を用いて ASD の独立症状別重症度評価を行い、各重症度と遺伝子多型の関連性を調べた。その結果、内分泌かく乱物質受容体関連遺伝子 ARNT・5-HTTLPR 多型と各独立症状重症度との特異的関連性を明らかにした。以上を鑑みると、内分泌機能関連遺伝子多型及び神経伝達関連遺伝子多型が、各 ASD 独立症状重症度に関連する可能性が高い。

ASD 症状重症度は、健常者から重症 ASD 患者にいたる連続的な分布を形成していると考えられている (Russel-Smith et al, 2012; Sutherland et al, 2010; Grinter et al, 2009)。これを踏まえると、ASD 症状の重症度に関与する生化学的因子解明は、疾患レベルには達しないが、各独立症状に類似した行動 (ASD 独立症状様行動) を強く示すサブクリニカル群の生化学的基盤解明においても極めて重要であると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、乳児期 ASD 独立症状様行動重症度と生化学的因子の関連性に関する母子コホート研究を実施した。具体的には、「母子コホート集団」を対象に、計測 a) 生化学的因子 (1. 遺伝子多型、2. 胎生期性腺ホルモン曝露、3. DNA メチル化) 計測、計測 b) 行動・脳機能指標を用いた ASD 独立症状計測を実施した。これを通じ、発達初期における ASD 早

期診断のバイオマーカーと、ASD 独立症状を規定する生化学的因子を探索的に検証ことが、本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

**[対象]** 母子 100 組

**[実施内容]** さい帯血より、計測 a) 生化学的因子 (1. 遺伝子多型、2. 胎生期性腺ホルモン曝露、3. DNA メチル化) を行った。さらに、各年度に発達段階に応じて、行動・脳期脳計測により、ASD 独立症状評価を実施する (図 1 参照)。

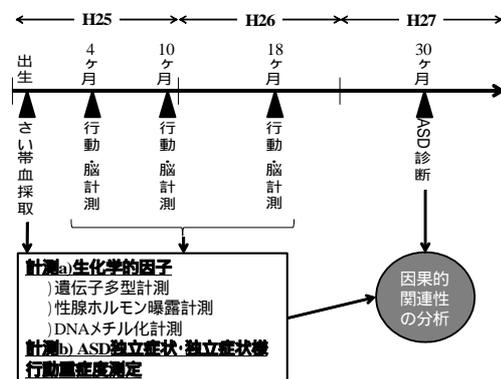


図 1. 母子コホートで実施する計測の概略

## 4. 研究成果

以下では、本研究で得られた主な成果として、ASD 様症状評価に用いられる M-CHAT 及び、発達検査の一つである KIDS の各調査項目得点と、高次認知機能との関連性が明らかにされているオキシトシン受容体遺伝子一塩基多型 (rs2254298)、神経栄養因子遺伝子一塩基多型 (rs6265)、及び、セロトントランスポーター遺伝子縦列反復多型 (5HTTLPR) との関連性を報告する。

### 4.1 M-CHAT と遺伝子多型の関連性

生後18か月時点での M-CHAT 得点と、遺伝子多型との関連性を分析した。分散分析の結果、M-CHAT 全 23 項目の合計得点の群間差が、BDNF (Val/Val vs. Met) と、5HTTLPR (SS vs. L carrier) で有意になった (表 1-3)。

表1.rs2254298とM-CHAT得点の関連性

	全23項目	重要6項目	N
GG	0.71 ± 0.12	0.91 ± 0.39	(42)
GA	0.87 ± 0.07	0.96 ± 0.25	(30)
AA	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	(7)
Total			(79)

表2.rs6265とM-CHAT得点の関連性

	全23項目	重要6項目	N
Val/Val	1.14 ± 1.03	0.14 ± 0.35	(28)
Val/Met	0.59 ± 0.85	0.07 ± 0.34	(41)
Met/Met	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	(12)
Total			(81)

表3.5-HTTLPRとM-CHAT得点の関連性

	全23項目	重要6項目	N
SS	0.93 ± 0.97	0.02 ± 0.15	(41)
SL	0.62 ± 0.84	0.18 ± 0.45	(39)
LL	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	(5)
Total			(85)

#### 4.2 KIDSと遺伝子多型の関連性

生後1,4か月時点でのKIDSの各項目得点と、遺伝子多型との関連性を分析した。分散分析の

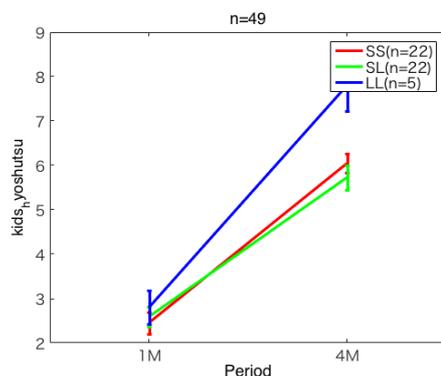


図2. KIDS 表出言語と5-HTTLPRの関連性

結果、主として言語表出・理解能力の発達と、5HTTLPR (SS vs. L carrier)の間に有意な関連性が認められた(図2-3)。

BDNF 遺伝子の Val66Met 多型の役割については明らかではないが、Val/Val 型は Met 型に比べ、人生早期のストレスにより不安症状を呈しやすいという報告がある(Gatt et al., 2009)。また、5HTTLPR については、SS 型の人の方がストレスへの感受性が亢進することが知られている(Karg et al., 2011)。本研究の結果では、ストレス脆弱性を示す遺伝子型で M-CHAT スコアが高いことを見出した。このように、ストレスなどの環境要因に対して影響を受けやすい遺伝子型を持つ児では ASD のリスクが高くなる可能性が考えられる。

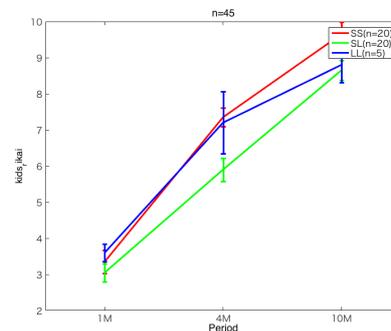


図3. KIDS 理解言語と5-HTTLPRとの関連性

#### 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)

1. 西谷 正太, 木田 哲夫, 高村 恒人, 篠原 一之 (2013) 「【家族関係の行動神経基盤】 家族「愛」の神経基盤(解説/特集)」分子精神医学, 13 巻 4 号, p.236-242.

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 篠原 一之・土居 裕和「革新的な予防医学の0次予防を加えた教育・研究の取り組み 児の精神疾患の早期スクリーニング」日本予防医学会雑誌 (1881-4271)9 巻 3 号 Page144(2014.12)
2. 篠原 一之 「家族愛の脳内メカニズム 母性、父性、祖母愛、思春期を介したこどもの親への愛」(会議録)、小児保健研究 74 巻講演集 Page73(2015.05)
3. 篠原 一之 「赤ちゃんの不思議を探る 胎児期・新生児期の母子間コミュニケーション

ン」、日本新生児成育医学会雑誌  
(2189-7549)27巻3号 Page475(2015.09)

- 4.篠原 一之, 西谷 正太, 高村 恒人「母と子の相互作用は脳を変容する 母性愛、父性愛、子の愛着の神経相関」、日本生理学雑誌 (0031-9341)76巻2号 Page39-40(2014.03)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 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 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
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

篠原 一之 (SHINOHARA Kazuyuki )  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号:30226154

### (2)研究分担者

桑原 斉 (KUWABARA Hitoshi )  
東京大学医学部附属病院・准教授  
研究者番号: 50456117

### (3)連携研究者

佐々木 司 (SASAKI Tsukasa )  
東京大学医学系研究科・教授  
研究者番号: 50235256