

平成30年6月26日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461777

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害の社会相互性障害の新規治療薬とantioxidant機構

研究課題名(英文) Antioxidant system and medical treatment in social impairment of autism spectrum disorders

研究代表者

油井 邦雄(Yui, Kunio)

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：90101352

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症スペクトラム障害(ASD)におけるDNA methylationの異常の有無、酸化ストレスマーカーのhexanoyl-lysine (HEL)、抗酸化に抗マーカーのtotal antioxidant capacity(TAC)、血漿superoxide dismutase (SOD)との関連、およびこれら酸化ストレス関連マーカーを調べた。ASD群はHELの尿中濃度が有意に高く、TACの濃度が有意に低値であり、DNA methylation 指標の8-OHdG濃度に有社会性障害の病態要因としての重ることが示された。

研究成果の概要(英文)：Oxidant/antioxidant imbalance may contribute to the pathophysiology of autism spectrum disorder (ASD). The ASD group exhibited significantly lower urinary TAOC levels and significantly elevated urinary HEL levels than the control group. Urinary 8-OHdG levels and plasma SOD levels were not significantly different between the groups. Standardized regression coefficients revealed that TAOC levels had a larger effect size than HEL levels in urine. This study firstly reveals that an imbalance between urinary HEL and TAOC levels in favor of urinary TAOC levels may contribute to impaired social responsiveness in individuals with ASD.

研究分野：神経科学

キーワード：自閉症スペクトラム障害 社会性障害 酸化ストレス 抗酸化能 TAC HEL 8-OHdG superoxide dismutase

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害(ASD)の病態要因として、酸化ストレス負荷による神経系のシグナル伝達の障害や脳ネットワーク機能の機能不全が推定されている。酸化ストレス-抗酸化能の平衡関係が歪んで酸化ストレスが増強すると、nitric oxide が生成されて神経系の毒性を發揮し、ASD の発病につながると推定される (yui et al 2016)。しかし、酸化ストレスの増強には、生体に本来備わっている抗酸化能の脆弱性が関与している。したがって、ASD の発現における酸化ストレス-抗酸化能の相互関連において、いずれが ASD の病態要因として重要かというテーゼは重要であるが、内外の知見がなく不明であった。

さらに、ASD における DNA methylation の異常の有無、および酸化ストレスマーカーの hexanpyl-lysine (HEL)、抗酸化に抗マーカーの total antioxidant capacity(TAC)、血漿 superoxide dismutase (SOD)との関連、およびこれらの酸化ストレス関連マーカーと ASD の社会性障害との関連は未だ解析されていない。

2. 研究の目的

私達は未だに解明されていない、酸化ストレス-抗酸化ストレスの平衡において、ASD の社会性障害の病態におけるこの 2 要因軽重の関係 standardized regression coefficient を用いて解析し、ASD の発病予防に寄与する要因を見出すことが目的である。

3. 研究の方法

ASD における DNA methylation の異常の有無、および酸化ストレスマーカーの hexanpyl-lysine (HEL)、抗酸化に抗マーカーの total antioxidant capacity(TAC)、血漿 superoxide dismutase (SOD)との関連、

およびこれらの酸化ストレス関連マーカーについて、ASD の社会性障害との関連を検索した。対象は ASD29 例 (平均年齢、10.7 歳)、対照群 12 例 (平均年齢、14.7 歳) であであった。

4. 研究成果

TAC は HEL, 8-OHdG, 社会性尺度 (Social Responsiveness Scale, SRS) の subscale 評価点を HEL, 8OHdG とも有意に予測し得ることが判明した。さらに、standardized regression coefficient は TAC が 0.962, HEL が 0.101, 8-OHdG が 0.89 であり、TAC が ASD の社会性障害の病態要因としての重みをみつこと、8-OHdG も病態要因になり得ることが示された。有意に勝っていた。この知見は世界で初めてであり、抗酸化能の低下が ASD の発病脆弱性ないし、発病要因になることが表明された。血漿 SOD 濃度は TAC に有意に関与したが、病態養要因とは認定し難かった。近年漸増している ASD の発現率にナノ粒子の妊娠中暴露が脳血管系周囲マクロファージに貯留されて、神経毒を惹起するという動物での知見が注目されている (Onod et al, Nanotoxicology, 2017)。このことは、同一環境で誕生、成育した子供の内の 10% 程度が ASD を発現する機序として、**ナノ粒子という酸化ストレスに対する抗酸化能の低格性という我々の知見が役立つ。**

今後症例を増やして抗酸化能の低下に至るプロセスを検索する必要がある。

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9件)

1) Yui K, Tanuma N, Yamada H, Kawasaki Y Decreased total

- antioxidant capacity has a larger effect size than increased oxidant levels in urine in individuals with autism spectrum disorder..*Environ Sci Pollut Res Int.* 2017, 24(10):9635- 9644.
- 2) Yui K., Tanuma N, Yamada H, Kawasaki Y. Reduced endogenous urinary total antioxidant power and its relation of plasma antioxidant activity of superoxide dismutase in individuals with autism spectrum disorder. *Int J Dev Neurosci.* 2017, 60:70-77.
- 3) Yui K., Sasaki H, Imataka G. Okanishi H. The role of antioxidant proteins in improvement of autism core symptoms in two patients with tuberous sclerosis treated with mTOR inhibitor everolimus. *Global Medicine and Therapeutics*, February 15, 2018.
- 4) Yui K., Sasaki H, Tanuma N. The role of imbalance between urinary hexanoyl-lysine and total antioxidant capacity levels and its relation to plasma superoxide dismutase levels in autism spectrum disorder. *Global Medicine and Therapeutics*. February 15, 2018
- 5) Yui K., Sasaki H, Tanuma N, Kawasaki Y. The large effect size of urinary total antioxidant capacity in behavioral symptoms of young autistic individuals: comparison with omega-3 fatty acid and superoxide dismutase in plasma. *J Child Adolesc Behav* 2018, 6:1
- 6) Yui k. Psychological Discrepancies found in Children and Adolescents, *J Child Adolesc Behav* 2017, 5:2
- 7) Yui K, Imataka G, Okanishi T, Oka H, Kawasaki Y. Therapeutic Potential of Everolimus on Core Autism Symptoms and Increasing Serum Ceruloplasmin and Transferrin Levels in a Pubescent Boy with Tuberous Sclerosis. *Neonat Pediatr Med* 2017, 3:1
- 8) Yui K., Kawasaki Y, Yamada H, Ogawa S. Oxidative Stress and Nitric Oxide in Autism Spectrum Disorder and Other Neuropsychiatric Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2016;15(5):587-96.
- 9) Yui K., Imataka G, Kawasaki Y, Yamada H. Down-regulation of a signaling mediator in association with lowered plasma arachidonic acid levels in individuals with autism spectrum disorders. *Neurosci Lett.* 2016 610:223-8.
- 〔学会発表〕(計1件)
油井邦雄：アラキドン酸不足によるシグナル伝達障害、抗酸化能低下とアラキドン酸製品の臨床効果、第112回精神神経学会シンポジウム：「精神疾患の病態検索とそれにもとづく治療の効果」, 2016年6月、千葉市、幕張メッセ
- 〔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

油井邦雄

京都大学医学研究科客員研究員

研究者番号：90101352

(2) 研究分担者

林雅晴

公益財団法人東京都医学総合研究所，脳発達・神経再生研究分野，参事研究員

研究者番号：00280777

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし