

助成番号 26-2-7

## 自閉スペクトラム症の新規診断法の開発

大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学講座

白井 紀好

### 1. 諸言

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) は社会性コミュニケーションの障害、限定・反復された行動や興味、感覚過敏・感覚鈍麻を示す脳の発達障害であり、国内有病率は約 1~3%と増加傾向にある。ASD には根本的な治療法は存在しないが、早期から療育介入することで予後の症状に改善がされる<sup>1)4)</sup>。しかしながら、専門医は国内に数百人と少なく、健診で疑いがあっても、診断を受けるまでに時間を要する場合が多い。また、ASD には信頼できるバイオマーカーが存在せず<sup>5)</sup>、3 才前後の確定診断まで生物学的・科学的に根拠のある早期発見・診断は困難であった。このような現状から、診断時間の短縮や専門医でなくてもある程度の判断が可能となるような生物学的・科学的根拠に基づくバイオマーカーが切望されている。

### 2. 方法

ASD モデル動物の作製は C57BL/6J マウスを用い、妊娠 12 日目の母親マウスに二本鎖 RNA である poly(I:C) 20 mg/kg を投与し、生まれた仔を ASD モデルマウスとした。生後 7 日齢で採血を行い、血中の微量元素を誘導結合プラズマ質量分析 (inductively coupled plasma - mass spectrometry : ICP-MS) で測定した。コントロール群 60 検体、ASD モデル群 78 検体を用いた。また、他の ASD モデルマウスとして C57BL/6J マウスを用い、妊娠 12 日目の母親マウスにバルプロ酸 (valproic acid : VPA) 200 mg/kg を投与し、生まれた仔を ASD モデルマウスとした。同様に生後 7 日齢で採血を行い、血中の微量元素を ICP-MS で測定した。コントロール群 60 検体、ASD モデル群 (VPA) 12 検体を用いた。なお、本研究は大阪大学医学系研究科動物実験委員会の承認を得ている。

ヒト検体を用いた解析ではコントロール群 59 検体、ASD 群 18 検体を用い、血中の微量元素を ICP-MS を用いて測定した。ASD 群は DSM-IV-TR または DMS-V により臨床診断を有している検体とした。さらに、炎症性疾患、脆弱 X 症候群、てんかん、強迫性障害、適応障害の診断を受けている者、任意で精神疾患や神経疾患の存在を示す者は除外した。定型発達群は ASD 診断がなく、ASD 群と年齢を対応させた神経疾患既往歴のない者とした。

なお、本研究は大阪大学観察研究倫理審査委員会の承認を得ている。

### 3.結果

poly(I:C) 20 mg/kg 投与によって作製した ASD モデル動物では測定した元素のうち 19 元素に着目して判別分析を行った場合、約 96%の精度で ASD モデルマウスを判別した (図 1)。同様に、VPA 200 mg/kg 投与によって作製した ASD モデル動物では測定した元素のうち 19 元素に着目して判別分析を行った場合、約 100%の精度で ASD モデルマウスを判別した。

ヒト ASD 検体では測定した元素のうち 19 元素に着目して判別分析を行った場合は約 87%の精度で ASD 群を判別し、21 元素に着目して判別分析を行った場合は約 95%の精度で ASD 群を判別した (図 2)。今後は解析検体を増やすことで判別精度の向上を目指し、ASD の特性との相関を明らかにしていく予定である。

### 4.考察

本研究課題が完成すれば、生物学的・科学的根拠に基づく新規バイオマーカーとして ASD の判別が可能となり、当事者と家族は発達段階のかなり早い時期から特性を認識することができるようになる可能性が考えられる。このような超早期診断が可能となれば、専門医の不足など医療現場の抱える問題の解決にも繋がり、当事者と家族への介入や支援を発達段階の早い時期から行うことができるため、生活の質の向上はもちろん、うつ病や不安障害などの二次障害を予防することにも繋がると考える。

### 5.結語

ヒト血液検体において、血中の微量元素のうち、21 元素に着目して判別分析を行った結果、約 95%の精度で ASD を判別することが可能となった。

### 6.文献

- 1) Lovaas OI. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol.* 1987, 55(1):3-9.
- 2) McEachin JJ., Smith T., Lovaas OI. Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment. *Am J Ment Retard.* 1993, 97(4):359-72.

未発表データのため  
論文発表後に公開します

図1. ASDモデルマウスの判別

未発表データのため  
論文発表後に公開します

図2. ASDヒト検体の判別

- 3) Coplan J., Jawad AF. Modeling clinical outcome of children with autistic spectrum disorders. *Pediatrics*. 2005, 116(1):117-22.
- 4) Tachibana Y., Miyazaki C., Ota E., Mori R., Hwang Y., Kobayashi E. et al. A systematic review and meta-analysis of comprehensive interventions for pre-school children with autism spectrum disorder (ASD). *PLoS One*. 2017 Dec 6;12(12):e0186502.
- 5) Walsh P., Elsabbagh M., Bolton P., Singh I. In search of biomarkers for autism: scientific, social and ethical challenges. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Sep 20;12(10):603-12.

## 7.成果発表

### 学会発表

- 臼井紀好. 低体重と発達障害・精神疾患. 第 125 回日本解剖学会総会全国学術集会. 名古屋. 2021 年 3 月.
- 臼井紀好. 自閉スペクトラム症の新規診断法の開発. 第 4 回先進医薬研究報告会. 東京. 2020 年 12 月.
- 臼井紀好. 自閉スペクトラム症における社会性障害の神経基盤. 第 63 回日本神経化学学会大会. 東京. 2020 年.
- 臼井紀好. 自閉スペクトラム症の新規診断法の開発. 第 4 回先進医薬研究報告会. 東京. 2020.

### その他

- 島田昌一, 臼井紀好, 山本雪子, 近藤誠, 小山佳久. 発達障害、依存症、及び精神疾患を検査する方法. PCT/JP2021/15020.