

自閉スペクトラム症（ASD）の予測に寄与する 脂質代謝物を同定（研究成果）

〈本研究成果のポイント〉

- ・本研究は、**臍帯血^{注1}**中の**アラキドン酸^{注2}**由来の**ジヒドロキシ脂肪酸^{注3}**が、出生後の子どもの**自閉スペクトラム症^{注4}**（ASD: autism spectrum disorder）特性に影響することを明らかにしました（図1）。
- ・本研究の結果から、出生直後の非侵襲的に採取される臍帯血中のジヒドロキシ脂肪酸の濃度を評価に用いることで、ASDの超早期判定の実現が期待されます。

〈研究の概要〉

ASDの発症には妊娠中の**母体免疫活性化^{注5}**が影響していると言われています。一方、多価不飽和脂肪酸の**cytochrome P450^{注6}**（CYP）経路では抗炎症性の**エポキシ脂肪酸^{注7}**と炎症性のジヒドロキシ脂肪酸が産生され（図2）、免疫システムに関わっています。CYP経路代謝物のASDへの関与はマウスを用いた研究で示唆されていましたが、ヒトでは未解明でした。

福井大学子どものこころの発達研究センターの松崎秀夫教授と医学系部門看護学領域の平井孝治講師らは、**浜松母と子の出生コホート^{注8}**を用いて、臍帯血中のエポキシ脂肪酸とジヒドロキシ脂肪酸の各濃度が出生後の子どものASD特性と関連するかどうか解析を行い、アラキドン酸由来ジヒドロキシ脂肪酸の一種である**11,12-diHETrE^{注9}**が、6歳の子どものASD特性の重症度と適応機能の双方に影響することを明らかにしました（図1）。本研究の結果から、臍帯血の利用によるASDの症候の顕在化に先立つ超早期判定の実現が期待されます。

本研究成果は、科学誌「Psychiatry and Clinical Neurosciences」に令和6年7月23日（電子版）に掲載されました。

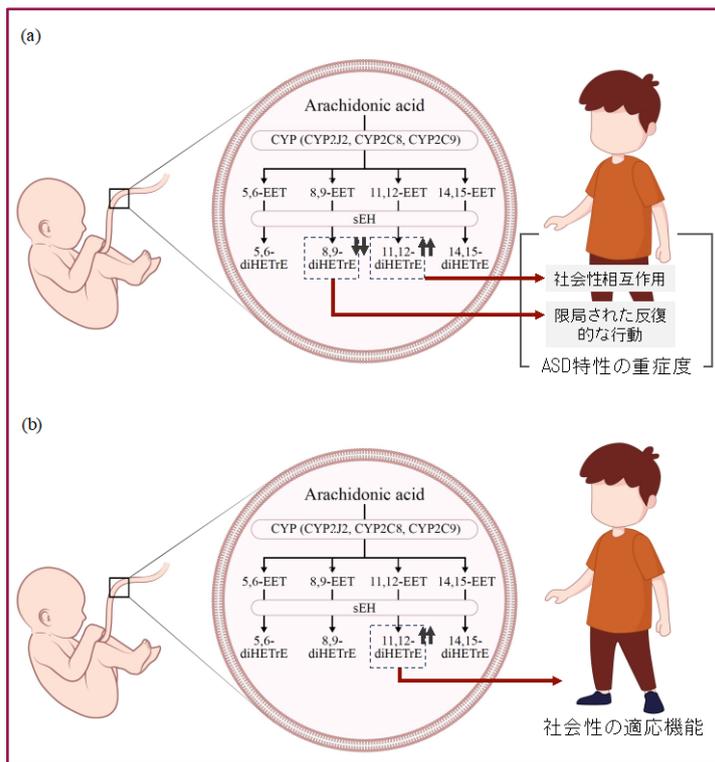


図 1: 出生直後に胎児側の臍帯から採取された臍帯血を用いて多価不飽和脂肪酸に由来する CYP 経路の代謝物を網羅的に定量した。その結果、臍帯血中アラキドン酸由来ジヒドロキシ脂肪酸のみ、子どもの特性との相関が有意に認められた。うち 11, 12-diHETE^{注9} は、6 歳の子どもの ASD 特性の重症度の社会性相互作用に影響したことに加え、社会性の適応機能にも影響した (a)。一方、8, 9-diHETE^{注10} は ASD 特性の限局された反復的な行動のみに影響していた (b)。

〈研究の背景〉

1. ASD と母体免疫活性化

ASD は、8 歳までに約 44 人に 1 人の割合で発症する神経発達症です。正確な原因は解明されていませんが、これまでの臨床研究報告から妊娠中の母体内の免疫システムの異常が、出生後の子どもの ASD の発症に関与していると考えられています。実際、ASD の特性は生後早期に認められることから、胎生期の発達は母体の免疫システムの影響を受けている可能性があります。

2. ASD における CYP 経路代謝物

アラキドン酸に代表される多価不飽和脂肪酸は、3 つの主要な酵素経路によって代謝されています。特に CYP 経路では抗炎症性のエポキシ脂肪酸が産生され、のち可溶性エポキシド加水分解酵素 (sEH) によってジヒドロキシ脂肪酸が生成されます (図 2)。ASD 者の死後脳においては、sEH 遺伝子の mRNA 発現が高いことがわかっています。さらに除草剤に曝露した

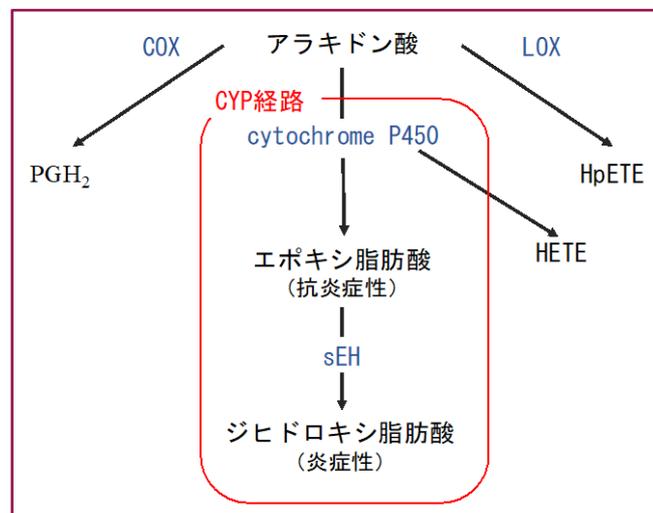


図 2: アラキドン酸の代謝経路

妊娠マウスの出生仔では、ASD に似た行動異常と同時に、血中のエポキシ脂肪酸の減少が先行研究によって確認されています。これらのことから、エポキシ脂肪酸やジヒドロキシ脂肪酸といった CYP 経路代謝物が ASD の病態メカニズムに参与している可能性が考えられました。

〈本研究の発見と今後の展開〉

ASD の生物学的予測評価指標候補の同定

私たちは、浜松母と子の出生コホート研究で得られた出生直後の臍帯血を用いて CYP 経路の代謝物の定量を網羅的におこない、その後 6 歳になった子どもの ASD 特性の重症度 (Autism Diagnostic Observation Schedule: ADOS^{注11}により測定) と適応機能 (Vineland 適応行動尺度: VABS^{注12}により測定) との関連を検証しました。その結果、多価不飽和脂肪酸のなかでもアラキドン酸由来のジヒドロキシ脂肪酸である 11, 12-diHETrE が、ASD 特性の重症度および社会性の適応機能の双方に影響していることを見出しました。さらに 11, 12-diHETrE は ASD の主要な 2 つの特性のうち、特に社会性相互作用の障害において正の相関を認め、限局された反復的な行動には影響していませんでした (図 1、表 1)。

これらの結果は、炎症性の働きを有するジヒドロキシ脂肪酸が胎生期の子どもの神経発達に影響を及ぼしている可能性を示唆していますが、そのメカニズムは今後の研究課題です。臍帯血中のジヒドロキシ脂肪酸が、ASD の生物学的背景を規定する上で重要であることを意味し、かつ出生直後に非侵襲的に採取される臍帯血を用いて、将来の子どもの ASD 特性重症度や適応機能の障害を予測評価できる可能性が期待されます。

表1. ASD特性の重症度とアラキドン酸由来のCYP経路代謝物との関連

	ASD特性の重症度			
	社会性相互作用		限局された反復的な行動	
	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>
5,6-EET	-0.060	0.554	-0.233	0.013
8,9-EET	-0.015	0.888	-0.159	0.116
11,12-EET	0.010	0.914	-0.165	0.056
14,15-EET	0.045	0.728	-0.306	0.014
Total EET	0.015	0.860	-0.133	0.104
5,6-diHETrE	0.112	0.234	-0.194	0.031
8,9-diHETrE	0.168	0.018	-0.247	0.0003**
11,12-diHETrE	0.222	0.002*	-0.046	0.509
14,15-diHETrE	0.146	0.039	-0.007	0.915
Total diHETrE	0.206	0.003*	-0.133	0.053

ASDの特性とCYP経路代謝物に関連すると思われる因子の影響を統計的に調整した。その因子は、母親の妊娠後期のBMI、出産時点での母親の年齢、妊娠週数、出生後の子どもの体重、子どもの性別、出産の回数、分娩の方法である。アスタリスク**は、 $p < 0.001$ であることを、アスタリスク*は $p < 0.01$ であることを示し、統計的に有意な結果を意味する。これらの解析は多変量線形回帰分析を用いた。なお、 β は標準偏回帰係数、EETはアラキドン酸由来のエポキシ脂肪酸、diHETrEはアラキドン酸由来のジヒドロキシ脂肪酸を示す用語である。

〈用語説明〉

注 1、臍帯血：出産時に胎児と母体をつなぐ臍帯（へその緒）に含まれる血液のことです。

注 2、アラキドン酸：多価不飽和脂肪酸の一種で、炎症反応や免疫応答、血管の収縮などに重要な役割を果たします。主な供給源は肉類、卵、魚などの動物性食品です。

注 3、ジヒドロキシ脂肪酸：脂肪酸から形成される酸素化天然物「オキシリピン類」のうち、脂肪酸にヒドロキシ基（-OH 基）が結合した化合物で、生体内においてエポキシ脂肪酸から sEH 酵素によって生成されます。炎症反応、免疫応答のプロセスに関与する生理活性物質として機能します。

注 4、自閉スペクトラム症（ASD）：人とのコミュニケーションが苦手・物事に強いこだわりがあるといった特徴をもつ発達障がいの一つです。

注 5、母体免疫活性化：妊娠中の母体の免疫システムが何らかの外部刺激（感染症、ストレス、炎症など）に対して活性化される現象を指します。この状態は、胎児の発育や将来の健康に影響を及ぼす可能性があります。

注 6、cytochrome P450：主に肝臓に存在する酵素ですが、他の組織にも広く分布しています。薬物代謝や内因性物質の代謝に重要な役割を果たします。

注 7、エポキシ脂肪酸：脂肪酸から形成される酸素化天然物「オキシリピン類」のうち、脂肪酸にエポキシ基が結合した化合物で、cytochrome P450 酵素によって生成されます。抗炎症作用や血管拡張作用を持ちます。

注 8、浜松母と子の出生コホート：浜松医科大学子どもこころの発達研究センターが実施する研究で、子どもが出生してから学童期に至るまで、発達の過程を追跡調査しています。

注 9、11,12-diHETrE：ジヒドロキシ脂肪酸のうちジヒドロキシエイコサトリエン酸の一つです。

注 10、8,9-diHETrE：ジヒドロキシ脂肪酸のうちジヒドロキシエイコサトリエン酸の一つです。

注 11、Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)：自閉スペクトラム症（ASD）の特性を評価する半構造化面接法です。対象者に直接面接して行います。

注 12、Vineland 適応行動尺度（VABS）：個人的、または社会的充足に必要な日常活動の適応行動能力を評価する半構造化面接法です。対象者の保護者に面接して行います。

〈論文タイトル〉

Arachidonic acid-derived dihydroxy fatty acids in neonatal cord blood relate symptoms of autism spectrum disorders and social adaptive functioning: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study)

「新生児臍帯血中のアラキドン酸由来のジヒドロキシ脂肪酸が自閉スペクトラム症の症状と社会性適応機能に関連する：浜松母と子の出生コホート研究」

〈著者〉

平井 孝治 Takaharu Hirai¹ (筆頭著者)

梅田 尚子 Naoko Umeda¹

原田 妙子 Taeko Harada²

奥村 明美 Akemi Okumura²

中安 智香子 Chikako Nakayasu²

大戸 (中西) 貴代 Takayo Ohto-Nakanishi³

土屋 賢治 Kenji J. Tsuchiya^{2,4}

西村 倫子 Tomoko Nishimura^{2,4}

松崎 秀夫 Hideo Matsuzaki^{4,5} (責任著者)

¹ 福井大学医学系部門看護学領域

² 浜松医科大学子どもこころの発達研究センター

³ 株式会社リピードームラボ

⁴ 大阪大学大学院連合小児発達学研究科

⁵ 福井大学子どもこころの発達研究センター

〈発表雑誌〉

掲載誌 : 「Psychiatry and Clinical Neurosciences」 (電子版)

DOI : doi.org/10.1111/pcn.13710 (令和6年7月23日に掲載)