

自閉症は社会性の障害、言語理解の障害、興味対象の制限を臨床的特徴とする発達障害である(Dover & Le Couteur 2007)。自閉症の病態は不明のため、その有効な治療手段は教育的介入以外にない。これを「療育」という。しかも、より早期の療育によって症状の悪化予防が可能とされる(Bauminger 2002、White et al 2007)。この点から早期診断は自閉症臨床の最重要課題であり、早期診断に役立つ客観性・信頼性の高い生物学的マーカーが求められてきたが、現在有用なものはない(Walsh et al 2011)。

我々はNPO法人アスペ・エルデの会の協力により国内で200例以上の未服薬・自閉症者(5歳~33歳)の早朝空腹時の血清を得て、末梢血中の生物学的診断マーカーの探索に取り組んできた。その結果、末梢血中中性脂肪の超低密度リポ蛋白質(VLDL)分画の低下を有力な自閉症の生物学的判定マーカーとして同定した(US PATENT 8518659)。

コレステロール代謝酵素DHCR7の先天異常疾患であるSmith-Lemli-Opitz症候群は、その半数に自閉症を合併する(Bukelis et al 2007)。そこで同じ年齢層の健常発達者の血清を比較対照として血中脂質分画を分析した結果、自閉症者の末梢血中コレステロール・中性脂肪の総量およびVLDL分画、高密度リポ蛋白質(HDL)分画の有意な低下が見出され、特に中性脂肪VLDL分画での有意差が著しかった(図1)。中性脂肪VLDL分画の年齢との相関をみたところ、年少者ほど健常との差が大きい傾向にあった(図2)。この指標でのカットオフ値をROC解析で探索したところ、30mg/dlに設定した場合に5歳から8歳で感度・特異度いずれも80%以上を記録したため、中性脂肪VLDL分画がこの年齢層の自閉症診断に有用と判断した(図3)。リポタンパク質の標識となるアポリポタンパク質のサブタイプ濃度を同じ対象者の血清で調べたところ、自閉症者ではApoBのみ有意な低下が認められた(図4)。ApoBはVLDLと低密度リポ蛋白質(LDL)にのみ存在するが自閉症者にはLDL脂質の有意差がなく、HDLの標識であるApoA1、ApoA2、ApoEにも有意差がないことから、自閉症者の血中ではVLDL特異的な変化が起きていると考えられた。

今後の課題として、まずVLDL特異的な変化の原因が何か問題となる。血中のVLDL脂質は、遊離脂肪酸を材料として肝臓で合成されたのち末梢に放出されるため、低下の原因が肝臓にあるかどうかを調べる目的で脂質解析の対象者全員の血中GOT・GPT・ γ GTPを測定したが、肝機能異常を認めた例はなかった。そこで低下の原因は材料となる血中遊離脂肪酸の低下もしくは肝臓でのVLDL脂質合成後の末梢での分解亢進と考え、この問題の解明のため、新たに自閉症の小学生の血漿を30例ずつ収集して、血漿中の脂肪酸および脂質代謝産物のGC-MS・LC/CE-TOFMSによる質量分析を進めている。

また、早期診断にこの指標が役立つのかの検討のため、5歳未満のサンプル収集が必要である。現在、浜松校で運営している臍帯血出生コホートでの追跡で脂質所見のマーカー精度の確認を行い、脂質代謝異常に基づく自閉症の出生時判定法の検討を試みている。

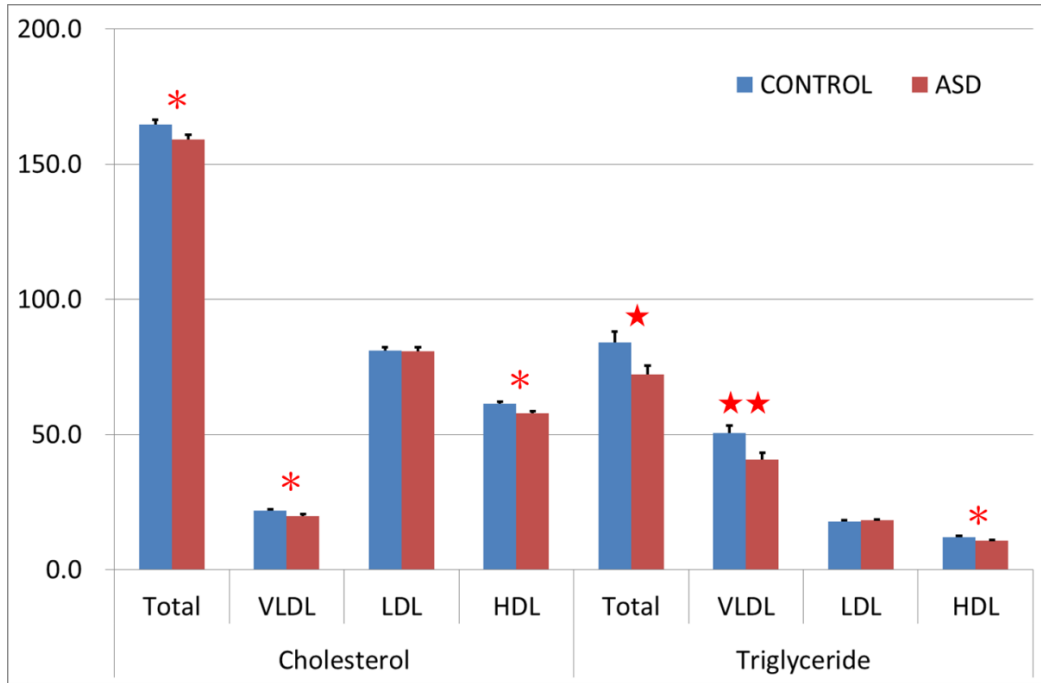


図 1 自閉症者末梢血中の脂質分画 (* : p<0.05、* : p=0.0002、*** : p<0.0001)

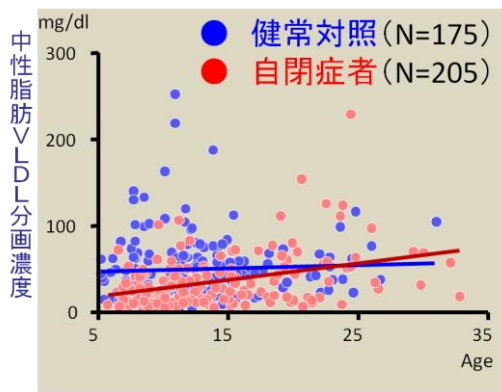


図 2 中性脂肪 VLDL 分画の年齢との相関

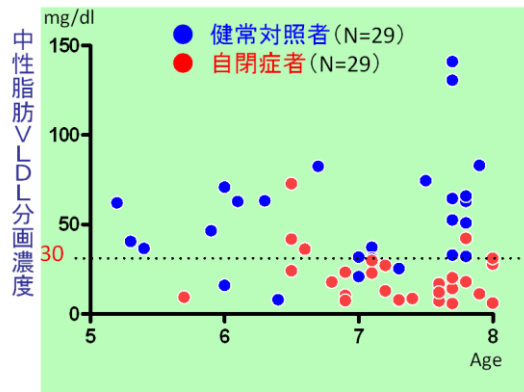


図 3 5歳～8歳での分布とカットオフ値

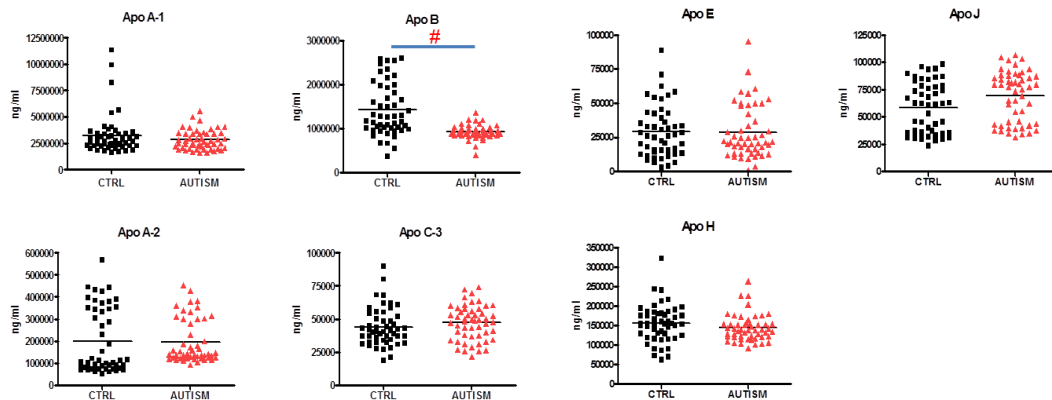


図 4 自閉症者の血清中アポリポタンパク質濃度 (# : p<0.0001)