

自閉症スペクトラム障害の発症脆弱性と環境

杉江 陽子^{1,2)}, 杉江 秀夫³⁾

自閉症スペクトラム障害(自閉症あるいは ASD と略)を社会性にかかわる脳機能の異常を示す疾患の 1 つのモデルとして, その発症の脆弱性と環境の影響について, 簡単なオーバービューを含め, 我々の経験を述べる。自閉症の発症には遺伝が基盤となつてはいるが, 近年, 環境因子の影響について注目されている。我々を取り巻く環境には, 環境汚染物質, 食品, 気候, 社会的要因など実に様々なものがある。そういった空間的な要因のほかに, 時間的な要因も重要である。「何が」, 「いつ」, 「どこに」, 「どのように」, 「作用する」のか, そのタイミングや持続期間なども念頭に置いて考えていく必要がある。今回は, 環境汚染物質として特に水銀, 母体のビタミン(B 群と葉酸), 自閉症と炎症, 新生児期異常と両親年齢, 生殖補助医療について取り上げた。特に遺伝子との相互作用の観点から, 比較的わかりやすい例を取り上げて紹介した。遺伝子の種類と環境因子の種類とその作用する時期が一致した時に, あるいは, そのような現象が複数重なり合った時に発症リスクが増大する可能性が考えられるが, 非常に複雑で多岐にわたっており, まだまだ不明な点が多い。

はじめに

自閉症スペクトラム障害(自閉症あるいは ASD と略)は単一の疾患というより, 基本となる症状を共有する多くの疾患群からなっている。コミュニケーションの障害, 限定的な興味・行動・活動, そして社会相互関係性障害がその基本となる症状である。そこで, 自閉症を社会性にかかわる脳機能の異常を示す疾患の 1 つのモデルとして, その発症の脆弱性と環境の影響について, 簡単なオーバービューを含め, 我々の経験を述べる。

自閉症の発症には, 遺伝を基盤として環境要因が影響していると考えられている。遺伝基盤の根拠として, 双子研究により, 二卵性双生児の発病一致率が 10 %程度に比して, 一卵性双生児では 60~90 %に及ぶことが挙げられている³⁾。しかし, 最近では, 発病一致率は二卵性双生児 21~36 %,

一卵性双生児 50~77 %であり, 自閉症の発症要因として, 環境要因の占める割合が 55 %にのぼるとの報告もみられる⁵⁾。自閉症のゲノムワイドスキャンによる, 候補遺伝子は多数報告されているが, 単一遺伝子で説明できる疾患はごくわずかであり, しかも, 全症例が自閉症症状を有するわけではない。さらに, 特にこの 10 年間を観察すると, 自閉症と診断される症例の増加(図 1)がしばしば報告されている^{10,24)}。発病率の増加は, 自閉症に関する関心の増加, 診断の低年齢化, 診断の拡大解釈もあるが, このような発病率の増加は遺伝だけでは説明がつかず, そこに環境の関与が強く示唆される¹⁷⁾。

我々を取り巻く環境には, 環境汚染物質, 食品, 気候, 社会的要因など実に様々なものがある。そういった空間的な要因のほかに, 時間的な要因も考慮する必要がある(図 2)。親となる前の父と母

著者所属: 1) 浜松医科大学小児科
2) 葵町こどもクリニック
3) 自治医科大学小児科

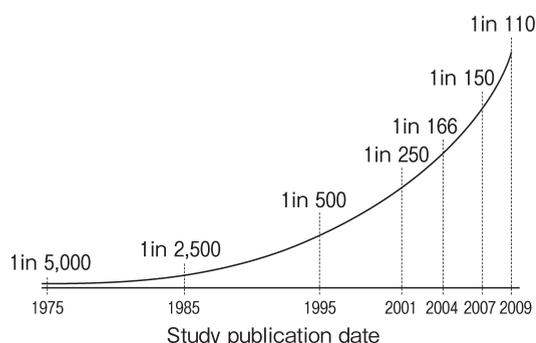


図1 自閉症と診断される症例数の増加
(Weintraub, K., Nature, 2011 より)

の受けた環境、受精後の器官形成期という非常に重要な時期を過ごす胎内環境、分娩という大きなストレスのかかる周生期、神経発達の未熟な新生児期の環境、続く小児期の環境、そしてそれは次の世代へと影響を与え続けていくことになる。「何が」、「いつ」、「どこに」、「どのように」、「作用する」のか、そのタイミングや持続期間なども念頭に置いて考えていきたい。

さて、環境要因の暴露は多岐にわたるが、今回は、環境汚染物質、母体のビタミンB群と葉酸、自閉症と炎症、新生児期異常と両親年齢、生殖補

助医療について取り上げた。

I. 環境汚染物質

環境汚染物質と自閉症の関連を検討した報告は意外と少ない。サンフランシスコ湾岸地域での調査で自閉症のリスクを有意に上げる環境物質は、3つの金属、水銀、ニッケル、カドミウムと2つの塩素化溶媒のトリクロロエチレン、塩化ビニールであった²⁵⁾。中でも水銀は、ワクチンの保存剤としての有機水銀のチメロサルや、MMR ワクチンとの関連もあり関心も深い。テキサスでの1,040の学区の水銀汚染と自閉症の関係からは、水銀1,000ポンド増加するごとに2.6%自閉症の有病率が増加し、火力発電所(石炭に水銀が含まれ、火力発電所の水蒸気には水銀が多い)近くでは3.7%増加するとされる¹⁴⁾。しかしながら自閉症児における水銀濃度の測定結果は、尿中、血中、毛髪中とも対照と差はない⁶⁾。ただし乳歯中では対照の2倍であった¹⁾。3、4歳で毛髪中の水銀濃度の差がなかった同じシリーズで、7~9歳で再測定された結果は自閉症では有意に高く、自閉症では水銀の排泄代謝能力の低下が起こるのではないかと想定されている¹²⁾。これら環境汚染物質がどの時期に作用しているのかは特定しにくいので

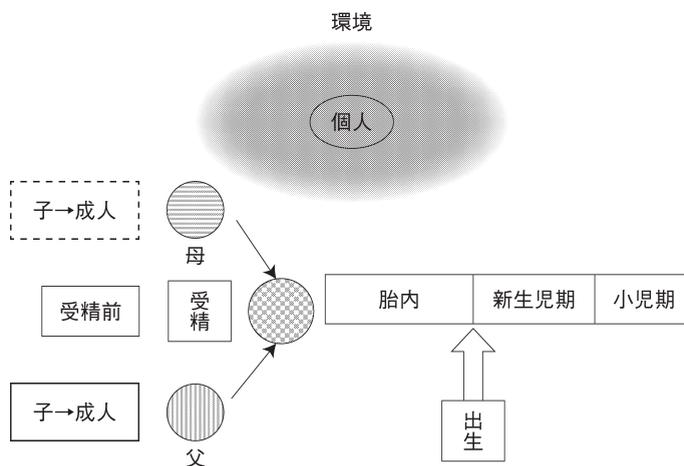


図2 空間的環境と時間的環境
何が・いつ・どこに・どのように・作用する

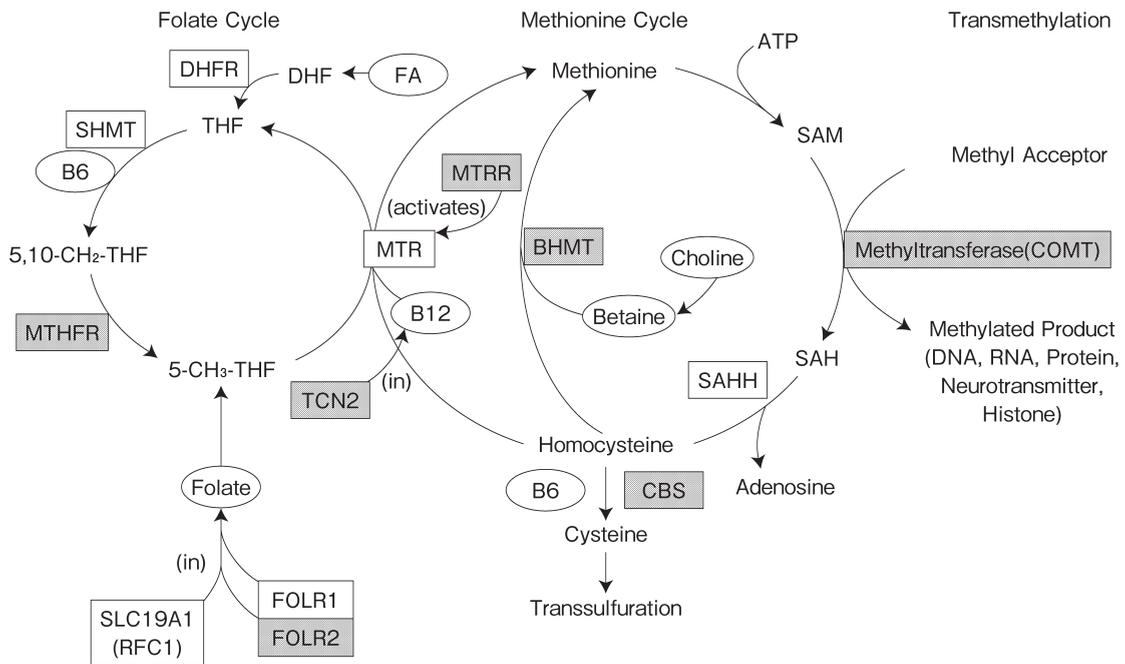


図3 葉酸回路・メチオニン回路代謝マップ (Schmidt, R. J., et al., Epidemiology, 2011 より)

あるが、受精前からの両親への曝露も考えられている。先に述べた5物質はいずれも、遺伝子の突然変異、酸化ストレスからのDNA傷害、DNAの修復機構の傷害を起こしうることが示されている¹¹⁾。

II. 母体のビタミン

2006～2009年のCHARG (Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment) による研究から、妊娠前の3ヶ月から分娩までの間の母体のビタミン摂取状況を調べた報告がある¹⁸⁾。自閉症児の母では対照児の母に比較して、妊娠前3ヶ月と受精後1ヶ月の間の摂取率が有意に低かった。ここでのビタミンはプレネイタルビタミンで、鉄、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸の含有量がマルチビタミンの2倍である。VB6、VB12、葉酸は葉酸回路、メチオニン回路(図3)の補酵素である。この回路はメチル化につながる重要な回路で、エピジェネティックにかかわ

ってくる。これらの代謝にかかわる酵素中から、*MTHFR*、*COMT*、*MTRR*、*BHMT*、*FOLR2*、*CBS*そして*TCN2*の7つ遺伝子多型を上記の対象で比較している報告によると、7つのうち*MTHFR*の遺伝子多型677TTと*CBS*のrs234715GT+TT多型は自閉症児の母で対照児の母より有意に高頻度であり、*COMT*の472AA多型は自閉症児で対照児より有意に高頻度であった。つまり、メチル化にかかわる酵素の遺伝子多型によっては、母体の妊娠前から受精後1ヶ月の間のビタミン不足の影響を強く受け、自閉症発症のリスクを増す脆弱な遺伝子多型があることが示唆された。

III. 自閉症と炎症

自閉症と炎症の関連を示唆する報告は最近増加傾向にある。その中の一部を以下に列挙する^{13,16)}。妊娠中の母の感染症の頻度が自閉症(43%)では対照の母(26%)より多い。母体の入院を有

する感染症は、対照より自閉症で多く、妊娠第1期ではウイルス感染症が、第2期では細菌感染が多い。また自閉症家族において自己免疫疾患の集積が認められ、例えば関節リウマチ、セリアック病、I型糖尿病が自閉症児の母で対照児の母より多い。さらには母体の血清中に胎児脳に対する抗体が、自閉症児の母では対照児の母より有意に高い。幼児自閉症の血清で免疫物質であるサイトカイン、ケモカインが増加している。自閉症の剖検脳(5~44歳)で炎症様所見が認められる。動物実験では、妊娠中の母体に炎症物質(ウイルス感染様反応にはpoly(I:C)、細菌感染様反応には多糖脂質)を投与して、その子孫の行動を観察している報告が見られ、コミュニケーションの障害、社会相互活動の障害などが報告されている。このように、自閉症と炎症機転の関連を示唆する事柄が多数報告され興味深い。

結節性硬化症は単一遺伝子疾患であり、自閉症の原因の約1%とされる。しかし、結節性硬化症の中でも自閉症症状を示すものは16~60%とされる。ここで、Ehningerらの結節性硬化症と炎症に関する論文を紹介する⁴⁾。彼らは結節性硬化症の症例の中で、自閉症症状群と非自閉症症状群における母体妊娠中のインフルエンザ流行の時期との関係を調べている。自閉症症状群では妊娠第3期がインフルエンザの流行期と一致している症例が有意に高く、非自閉症症状群および結節性硬化症以外の自閉症では時期による症例の偏りは認められなかった。このことを念頭に置き、マウスの実験で、結節性硬化症のTsc2 +/-と、ワイルドタイプ(WT)に、poly(I:C)で妊娠中にウイルス感染類似反応を起こさせ、その子孫の行動観察を、仲間のいるケージと空のケージに滞在する時間で検討したところ、WTの生食、poly(I:C)とTsc2 +/-の生食注入の子孫ではいずれも仲間のいるケージに有意に長く滞在したのに比して、Tsc2 +/-のpoly(I:C)注入の子孫ではケージに仲間がいても空でも滞在時間に差が認められなかった。これは、同じTsc2のヘテロマウスでも妊娠中に炎症という環境要因が作用す

るかどうかで、その子孫の社会性に問題が生じるかどうか異なること示している。

もう1つ、剖検脳におけるmRNAの発現ネットワーク解析から²³⁾、同時発現する2つのモジュールが認められ、その1つはこれまでのゲノムスクランなどで自閉症感受性遺伝子とされた遺伝子を多く含むニューロンモジュールであり、他の1つが免疫遺伝子、グリア細胞マーカーなどを多く含むモジュールであった。非遺伝性に当たる要因として、炎症の重要性を示唆する報告として興味を持たれた。

IV. 新生児期異常と両親年齢

ここからは我々の経験について述べる^{19,20)}。1995~2004年生まれのASDと生年と性をマッチさせた定型発達の児を対照とした比較研究である。調査は母子手帳による。調査項目は出生時の両親年齢、新生児期異常の項目として在胎週数、出生時体重、仮死、強度黄疸、光線療法、その他呼吸器障害などの有無を調査した。統計処理にはt-検定、 χ^2 検定、多重ロジスティック回帰解析を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。結果の詳細は割愛するが、ASDでは新生児期因子の中で仮死が有意に高率であった。新生児期因子のどれか1つ以上有する症例を新生児期異常と総括した項目として検討すると、これも有意に高率であった。ASDのサブタイプの自閉性障害(AD)では仮死、新生児期異常のほか黄疸も有意に高率であった。一方、知的障害のない高機能自閉症/Asperger障害ではいずれも有意差は認められなかった。多重ロジスティック回帰解析でも新生児期異常がASD、ADで有意に高率であった。遺伝子と周生期の相互作用として、我々はセロトニン関連遺伝子である5-HT₂ARの102 T/C多型との関係を調べた²²⁾。遺伝子頻度は自閉症ではTT多型が多かったが有意差はなかった。新生児期異常の頻度はTアレルの数に比例して多く、TT多型で有意に多かった。したがって、5-HT₂ARの102 TT多型を持つ児に新生児期になんらかの環境ストレスが加わると自閉症発症のリスクが増え

る可能性が考えられた。

出生時の両親年齢は、ASD, AD では t-検定、多重ロジスティック回帰解析ともに、母では差がなく父では有意に高齢であった。高機能自閉症/Asperger 障害では t-検定では両親ともに有意差はなかったが、多重ロジスティック回帰解析では父で有意に高齢であった。

末梢血 RNA を用いた遺伝子発現プロファイルにより、父年齢と遺伝子の関係を検討した論文²⁾では、5~10 歳の定型発達児の遺伝子発現量はその父の出生時年齢が高くなるにつれて減少を示した。発現減少が認められた遺伝子の中で、「自閉症児」と「父が高齢である児」に共通する遺伝子には、トランスクリプションと亜鉛にかかわる遺伝子が多数含まれていたと報告されている。

今回我々の結果では母年齢は自閉症発症のリスクではなかったが、欧米では母年齢については早い時期から関心がもたれており、年齢が高いほどリスクが高いとの報告が散見される²¹⁾。父年齢がリスクとなる報告は、ここ数年増加してきており注目度は高い^{7,21)}。父年齢、あるいは母年齢が高いことが疾患発症のリスクとなることは自閉症に限らずほかの多くの疾患でも認められている。その機序はおそらく、父と母とでは異なることが予測されるが、両親ともに、高齢になるにつれて、様々な環境因子の影響を受ける機会が増えるのは間違いないであろう。父年齢に関して報告されている機序は、精子の運動性の低下、妊娠率の低下、妊娠までの期間の増加、染色体損傷、新生遺伝子変異、DNA 傷害、DNA 修復傷害などで、母年齢では、ホルモン環境の変化、染色体異常、産科合併症の増加、慢性疾患罹患率の増加（糖尿病、高血圧、肥満）などが挙げられている¹⁵⁾。

V. 生殖補助医療 (ART)

国内の 2009 年の生殖補助医療による出生は約 2 万 5 千人で 65 人に 1 人である。今後も増加していく可能性は高く、自然とは異なる環境であるので、発達障害の発症状況は気にかかるところである。ASD を含む精神疾患が有意に高率と報告

されているのは、これまでの報告された 9 論文^{8,9)} 1 論文のみである⁹⁾。

ま と め

自閉症の発症に影響を与える環境因子についての報告は数多いが、特に遺伝子との相互作用の観点から、比較的わかりやすい例を取り上げて紹介した。遺伝子の種類と環境因子の種類とその作用する時期が一致した時に、あるいは、そのような現象が複数重なり合った時に発症リスクが増大する可能性が考えられるが、非常に複雑で多岐にわたっており、まだまだ不明な点が多い。

謝 辞

研究に協力いただいた、自治医科大学小児科 福田冬季子先生、河野由美先生、浜松医科大学小児科、浜松市発達医療総合センター 遠藤雄策先生、鈴木輝彦先生、とちぎリハビリテーションセンター小児科 小黒範子先生、清水純先生に深謝いたします。

なお本研究の一部は、精神・神経疾患研究開発費 22-6 の援助を受けた。

文 献

- 1) Adams, J.B., Romdalvik, J., Ramanujam, V.M., et al.: Mercury, lead, and zinc in baby teeth of children with autism versus controls. *J Toxicol Environ Health A*, 70; 1046-1051, 2007
- 2) Alter, M.D., Kharkar, R., Ramsey, K.E., et al.: Autism and increased paternal age related changes in global levels of gene expression regulation. *PLoS One*, 6; e16715, 2011
- 3) Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., et al.: Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med*, 25; 63-77, 1995
- 4) Ehninger, D., Sano, Y., de Vries, P.J., et al.: Gestational immune activation and Tsc2 haploinsufficiency cooperate to disrupt fetal survival and may perturb social behavior in adult mice. *Mol Psychiatry*, 17; 62-70, 2012
- 5) Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., et al.: Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*, 68; 1095-1102, 2011

- 6) Hertz-Picciotto, I., Green, P.G., Delwiche, L., et al.: Blood mercury concentrations in CHARGE Study children with and without autism. *Environ Health Perspect*, 118; 161-166, 2010
- 7) Hultman, C.M., Sandin, S., Levine, S.Z., et al.: Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry*, 16; 1203-1212, 2011
- 8) Hvidtjørn, D., Grove, J., Schendel, D., et al.: Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. *J Epidemiol Community Health*, 65; 497-502, 2011
- 9) Hvidtjørn, D., Schieve, L., Schendel, D., et al.: Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 163; 72-83, 2009
- 10) Keyes, K.M., Susser, E., Cheslack-Postava, K., et al.: Cohort effects explain the increase in autism diagnosis among children born from 1992 to 2003 in California. *Int J Epidemiol*, 41; 495-503, 2012
- 11) Kinney, D.K., Barch, D.H., Chayka, B., et al.: Environmental risk factors for autism: do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder? *Med Hypotheses*, 74; 102-106, 2010
- 12) Majewska, M.D., Urbanowicz, E., Rok-Bujko, P., et al.: Age-dependent lower or higher levels of hair mercury in autistic children than in healthy controls. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 70; 196-208, 2010
- 13) Onore, C., Careaga, M., Ashwood, P.: The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun*, 26; 383-392, 2012
- 14) Palmer, R.F., Blanchard, S., Stein, Z., et al.: Environmental mercury release, special education rates, and autism disorder: an ecological study of Texas. *Health Place*, 12; 203-209, 2006
- 15) Parner, E.T., Baron-Cohen, S., Lauritsen, M.B., et al.: Parental age and autism spectrum disorders. *Ann Epidemiol*, 22; 143-150, 2012
- 16) Patterson, P.H.: Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol Med*, 17; 389-394, 2011
- 17) Rutter, M.: Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr*, 94; 2-15, 2005
- 18) Schmidt, R.J., Hansen, R.L., Hartiala, J., et al.: Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology*, 22; 476-485, 2011
- 19) 杉江陽子, 福田冬季子, 遠藤雄策ほか: 自閉症スペクトラム障害における周生期の両親年齢及び新生児期因子の検討. *脳と発達*, 44; s206, 2012
- 20) Sugie, Y., Sugie, H., Fukuda, T., et al.: Neonatal factors in infants with Autistic Disorder and typically developing infants. *Autism*, 9; 487-494, 2005
- 21) 杉江陽子, 杉江秀夫: 自閉症スペクトラム障害における周生期および新生児期関連要因. *精神経誌*, 111; 1397-1403, 2009
- 22) Sugie Y., Sugie H., Fukuda T., et al.: Relationship between 5-HT2AR gene polymorphism and neonatal factors in autism. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry, Scientific Proceedings* 127, 2004
- 23) Voineagu, I., Wang, X., Johnston, P., et al.: Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*, 474; 380-384, 2011
- 24) Weintraub, K.: The prevalence puzzle: Autism counts. *Nature*, 479; 22-24, 2011
- 25) Windham G.C., Zhang L., Gunier R., et al.: Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the san francisco bay area. *Environ Health Perspect*, 114; 1438-1444, 2006
-