

Title	Increased plasma lipoprotein lipase activity in males with autism spectrum disorder
Author(s)	平井, 孝治
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/81888">https://doi.org/10.18910/81888</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 ( 平井 孝治 )

## 論文題名

Increased plasma lipoprotein lipase activity in males with autism spectrum disorder.  
 (自閉スペクトラム症の男性では血漿中のリポ蛋白リパーゼが上昇している)

## 論文内容の要旨

## 〔 目 的 〕

自閉スペクトラム症 (ASD) の病態に脂質代謝異常が関与すると示唆されているが、そのメカニズムは十分に解明されていない。特に脂質代謝において中心的な役割を果たすリポ蛋白リパーゼ (LPL) は、ASD患者の死後脳で遺伝子の変異がみられ、ASDモデルマウスでは遺伝子発現が減少している。よって、ASD対象者での末梢血血漿中のLPLの役割を網羅的に検討した。

## 〔 方法ならびに成績 〕

ASD 男性 (n=28) および定型発達 (TD) の男性 (n=28) の血漿中 LPL濃度、LPL活性、グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー高比重リポ蛋白結合蛋白1 (GPIHBP1) 濃度を測定した。その結果、ASD男性の血漿中LPL活性/ LPL濃度は有意に高く、LPL活性は高値である傾向を示した。一方、LPL濃度には、ASDとTDで有意な差がみられなかった。さらに、ROC解析では、LPL活性/ LPL濃度がASD男性とTD男性を区別するための有用な指標であることを示した。また、血漿中のLPL濃度やLPL活性は自閉症診断面接改訂版 (ADI-R) と相関していなかったが、LPL活性とLPL活性/ LPL濃度はGPIHBP1濃度と負の相関傾向を示した。

## 〔 総 括 〕

ASD男性に特異的に生じている血漿中LPL活性の上昇が、GPIHBP1によって制御されていることを示唆しており、ASDの病態生理に関連する脂質代謝の新たな知見を提供すると言える。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 平 井 孝 治 )	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教 授 小 坂 浩 隆
	副 査 教 授 菊 知 充
	副 査 教 授 土 屋 賢 治

論文審査の結果の要旨

自閉スペクトラム症 (ASD) の病態には、脂質代謝異常の関与が示唆されている。特に、脂質の輸送に重要な役割を担う超低密度リポ蛋白質 (VLDL) が、ASD児童の血清中で特異的に減少していることが報告されている。VLDLは、リポ蛋白リパーゼ (LPL) と呼ばれる酵素によって加水分解されることから、ASD対象者の血液中においてLPLの動態が変化している可能性が考えられた。実際、ASD患者の死後脳では、LPL遺伝子の変異がみられ、ASDの関連遺伝子とされる *Foxp1* のノックアウトマウスの前頭前野では、*Lpl* 遺伝子の発現が減少していることが報告されている。このLPLは、グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー高比重リポ蛋白結合蛋白1 (GPIHBP1) によって毛細血管内腔に輸送され、機能的に制御される。そこで本研究では、ASD対象者での末梢血血漿中のLPLの動態およびLPLの制御因子である GPIHBP1の動態を検討することを目的とした。

ASD男性 (n=28) と定型発達 (TD) の男性 (n=28) の血漿中LPL濃度およびGPIHBP1濃度はELISA法を用い、LPL活性は蛍光測定法を用いて定量した。その結果、ASD男性の血漿中LPL活性/ LPL濃度は有意に高く、LPL活性は高値である傾向を示した。LPL濃度には、ASDとTDで有意な差がみられなかった。GPIHBP1濃度においても同様に有意な差を認めることはできなかった。また、血漿中のLPL濃度やLPL活性が、ASDの臨床症状を反映する指標となり得るかを検証するために、自閉症診断面接改訂版 (ADI-R) との相関を解析したが、有意な相関を確認できなかった。しかしROC解析では、LPL活性/ LPL濃度がASD男性とTD男性を区別するための有用な指標であることが示された。加えて、LPL活性とLPL活性 / LPL濃度が、GPIHBP1濃度と負の相関傾向にあることが示された。これらの結果はGPIHBP1によって制御されたLPL活性がASDの病態に関連する脂質代謝への重要な役割を果たしている可能性が考えられた。ただ一方で、本研究ではサンプル数が少なく、LPL濃度やLPL活性の定量をヘパリン未投与のもとで実施したことなど、いくつかの限界があった。加えて、ASD男性の年齢層に児童と成人が混じっていたことで、得られたデータが年齢の違いによる影響を受けている可能性があった。しかし、これらの限界については今後の課題や展望として考察されている。

本研究の結果は、ASD男性における血漿中のLPL活性の増加を示した初めての報告である。そして、このLPL活性の増加が、GPIHBP1によって制御されている可能性を示唆していることは、ASDの病態生理に関連する脂質代謝の新たな知見を与えるもので意義は大きく、当研究科の学位授与に値すると考えられる。