

表3 症例のまとめ

| 症例 | 発生日 | 発生時間  | 月齢 | 性別 | 発症時状況 | 発症時体位 | 発症時の症状*                | 出生時状況 | 母親の年代 | 喫煙  | 栄養  | 刺激の程度  | 対応 | 原因疾患の有無  |
|----|-----|-------|----|----|-------|-------|------------------------|-------|-------|-----|-----|--------|----|----------|
| 1  | 8   | 21:30 | 3  | 女  | 睡眠中   | 仰臥位   | 1.3.5.6(嘔吐)            | 成熟児   | 20代   | (-) | ミルク | 強い刺激   | 入院 | GER      |
| 2  | 8   | 4:00  | 1  | 男  | 覚醒    | 仰臥位   | 1.2.6(四肢冷感)            | 成熟児   | 30代   | (-) | ミルク | 軽い刺激   | 入院 | 原因不詳     |
| 3  | 8   | 22:00 | 1  | 女  | 睡眠中   | 仰臥位   | 1.2.                   | 成熟児   | 30代   | (+) | 母乳  | 強い刺激   | 入院 | 原因不詳     |
| 4  | 9   | 5:00  | 1  | 女  | 睡眠中   | 仰臥位   | 1.2.                   | 成熟児   | 20代   | (-) | ミルク | 軽い刺激   | 入院 | GER      |
| 5  | 9   | 22:30 | 1  | 女  | 覚醒    | 仰臥位   | 1.2.3.4.5.             | 成熟児   | 30代   | (-) | ミルク | 強い刺激   | 入院 | てんかん     |
| 6  | 9   | 22:00 | 2  | 女  | 覚醒    | 仰臥位   | 1.2.                   | 成熟児   | 10代   | (+) | ミルク | 軽い刺激   | 入院 | 原因不詳     |
| 7  | 10  | 14:00 | 0  | 女  | 覚醒    | 仰臥位   | 1.2.5.                 | 成熟児   | 20代   | (-) | ミルク | 強い刺激   | 入院 | 被殻出血     |
| 8  | 10  | 23:50 | 2  | 男  | 睡眠中   | 仰臥位   | 1.3.                   | 成熟児   | 20代   | (-) | 母乳  | 心マッサージ | 入院 | 原因不詳     |
| 9  | 10  | 22:30 | 1  | 男  | 覚醒    | 仰臥位   | 2.(顔面蒼白)<br>6.(泣き止まない) | 成熟児   | 30代   | (-) | 母乳  | ALS**  | 入院 | 上腸間膜動脈閉鎖 |

\* 症状の番号は、1.呼吸の異常、2.皮膚色の变化、3.筋緊張の異常、4.異常運動、5.意識状態の変化、6.その他、を表す

\*\* ALSはAdvanced life support

厚生労働科学研究補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤）  
**「乳幼児突然死症候群(SIDS)における病態解明と臨床的対応および  
予防法開発とその普及啓発に関する研究」**  
分担研究報告書

**乳幼児突然死症候群の発症に関する神経病理学的研究**

研究分担者名 高嶋幸男（国際医療福祉大学大学院・柳川療育センター）

研究協力者名 Wang W（福岡大学小児科）

広瀬伸一（福岡大学小児科）

小保内俊雅（多摩北部医療センター）

小沢愉理（東邦大学新生児学）

伊藤雅之（国立精神・神経医療研究センター神経研究所）

**研究要旨**

SIDS では、カテコラミン、セロトニンと GABA 発現神経細胞が対照に比して有意に減弱していることが多いが、K チャネルである KCNQ2 や KCNQ3、Na チャネルである SCN1A、SCN2A には有意差はなかった。従って、SIDS の発生機序として、脳幹、特に呼吸循環中枢の神経伝達の発達異常によることが多いと考えられる。SCN1A および SCN2A の発達的变化では、乳児期に強い発現がみられ、年齢依存性てんかんである Dravet 症候群などの発症や突然死の機序に関連することを示唆する。小脳のプルキンエ細胞にみられるような、乳児期の SCN2A 発現の急な発達的変動は特異的である。

**A. 研究目的**

特異的な年齢と睡眠時に発生する SIDS の原因と機序を明らかにする。SIDS 例の脳には、慢性の低酸素症と神経伝達の未熟性を示唆する所見を認めており、更に前方にある原因を分子神経病理学的に追及し、年齢依存性の突然死の機序を解明し、予防法を検討する。

研究の経過として、中枢神経系、特に、脳幹の神経伝達物質の発達と SIDS の関係について検討し、SIDS では、カテコラミンとセロトニン作動性神経細胞が少なく、それらの受容体も低下していることが多いと報

告してきた。また、平成 20 年度、SIDS では、カテコラミンやセロトニン神経細胞の減弱と同じく、抑制系 GABA 神経細胞の発現も減弱していた。平成 21 年度、SIDS 例で、MAOA および MAOB の発現は、カテコラミンおよびセロトニン作動性神経細胞の減少と同じく低下例が多く、それらの細胞の減少が再確認された。更に、MAOB では、グリアにも染色され、脳幹グリオーシスとの関連も示唆された。カテコラミン、セロトニンおよび GABA 作動性神経細胞の減弱を来す誘発要因については、遺伝的素因と外因の面からさらに追求する必要がある。

ある。

最近の遺伝子解析では、カテコラミンやセロトニンの受容体やトランスポーターの遺伝子変異が SIDS の素因として注目されている一方、インターロイキン遺伝子多型も検討されている。今回は、乳児期に年齢依存性であり突然死しやすい Dravet 症候群の原因遺伝子でもある SCN1A, SCN2A について、脳における発達の発現を検討した。また、SIDS 発症の外因として注目される感染についても検討中である。

## B. 研究計画・方法

承諾をえて剖検された剖検例の正常脳および SIDS 例脳について、Na チャネルである SCN1A, SCN2A に関して、免疫組織化学的発現の年齢別発達を検索し、対照と SIDS 例における発現を比較対比した。

## C. 研究結果

1) ヒト脳における SCN1A, SCN2A の発達の発現

ヒト脳における SCN1A の発現は、大脳皮質、海馬錐体細胞層に散在性に認められ、在胎 27 週頃から胎児期後期かに増加し、生後 7～9 ヶ月の乳児期中期に最も強く、その後軽度であった。小脳と延髄・橋では弱かった。

SCN2A の発現は、大脳皮質、海馬、脳幹、小脳に神経細胞全体に認められ、在胎 37 週から胎児期後期に徐々に増加し、乳児期に最も強くなり、成人では軽度減弱していた。部位による発達の変化には特徴もみられた。特に、小脳皮質では、プルキンエ細胞の SCN2A 発現は生後 2 ヶ月ま

で増加し、7 ヶ月より急速に減弱した。しかし一方、顆粒細胞層では、陽性細胞は 1 歳まで増加し、その後は強発現のままであった。橋では、被蓋部で在胎 27 週まで徐々に増加し、在胎 31 週より強発現が持続した。

2) SIDS の延髄における SCN2A 発現

脳幹における SCN1A の発現は対照、SIDS とともに弱かった。

延髄における SCN2A 発現は、乳児期に強く、迷走神経背側核と網様体の神経細胞に目立っていたが、弧束核や下オリーブ核では弱かった。SIDS の延髄においても正常対照例と同じ傾向を示し、有意差はなかった。

## D. 考察と結論

中枢神経系、特に、脳幹の呼吸循環調節中枢における神経伝達物質の神経細胞、受容体およびトランスポーターの発達と SIDS の関係について免疫組織化学的に検討した(1-5)。SIDS では、カテコラミン、セロトニンと GABA 発現神経細胞が対照に比して有意に減弱していることが多いが、K チャネルである KCNQ2 や KCNQ3(6, 7)、Na チャネルである SCN2A には有意差はなかった。従って、SIDS の発生機序として、脳幹、特に呼吸循環中枢の神経伝達の発達異常によることが多いと考えられる(8)。

SCN1A および SCN2A の発達の変化では、乳児期に強い発現がみられ、年齢依存性けいれんやてんかん発作の発症に関連することを示唆するが、Dravet 症候群などの突然死の機序は不明である。小脳のプルキンエ

細胞にみられるような、乳児期の SCN2A 発現の急な発達的変動は特異的であると思われる。また、SCN5A は long QT 症候群の原因遺伝子であり、SCN1A および SCN2A の発現は心臓に関しても検討する必要がある。

## E. 参考文献

1. Armstrong D, Halliday W, Hawkins C, Takashima S: Pediatric Neuropathology, Springer, Tokyo, 2007.
2. 小沢愉理、金海武志、高嶋幸男：脳幹の神経伝達の発達と SIDS、日本 SIDS 学会雑誌 7:7-12, 2007.
3. 高嶋幸男：発達期における脳傷害と突然死の神経病理、法医病理 13:45-51, 2007
4. 小沢愉理、高嶋幸男：乳幼児突然死症候群病因病態論：中枢神経系、母子保健情報 53:58-62, 2006.
5. 小沢愉理、高嶋幸男、多田 裕：SIDS の病因における脳病理からアプローチ、日本 SIDS 学会誌 5:38-44, 2005.
6. Kanaumi T., Takashima S., Iwasaki H., Mitsudome A., Hirose S. Developmental changes in the expression of GABAA receptor alpha 1 and gamma 2 subunits in human temporal lobe, hippocampus and basal ganglia: an implication for consideration on age-related epilepsy. *Epilepsy Res.* 71, 47-53, 2006.
7. Kanaumi T., Takashima S., Iwasaki H., Itoh M., Mitsudome A., Hirose S. Developmental changes in KCNQ2 and KCNQ3 expression in human brain:

possible contribution to the age-dependent etiology of benign familial neonatal convulsions. *Brain Dev.* 30, 362-369, 2008.

8. Takashima S, Itoh M, Oka A: A history of our understanding of cerebral vascular development and pathogenesis of perinatal brain damage over the past 30 years, and further prospective. *Seminars in Pediatric Neurology* 16:226-36, 2009.

## F. 研究発表

### 1) 国内

1. 高嶋幸男：小児神経疾患の頭部画像と脳病理所見の対比、脳と発達 42:255-261, 2010.
2. 高嶋幸男、宇都宮英綱、高橋精一郎、中村泰子、高嶋美和、甲斐 悟、永田誠一、奥田憲一：ヒト脳機能の発達と再生に関する機能画像と機能病理学的研究、国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部・福岡看護学部紀要 6:93, 2010.
3. 高嶋幸男：大脳の発達障害－神経病理学的検索より、第 55 回日本音声言語医学会、東京、10.14、2010.
4. 高嶋幸男：先天性中枢神経奇形の「診断のコツ」、第 99 回日本病理学会小児病理研究会コンパニオンミーティング、東京、4.27, 2010

### 2) 海外

1. Iwata S, Bainbridge A, Nakamura T, Tamura T, Takashima S, Matsuishi T, Iwata O: Subtle white matter injury is common in term-born infants with a wide range of risks. *Intern J Develop Neurosci* 2010

厚生労働科学研究補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤）  
「乳幼児突然死症候群(SIDS)における病態解明と臨床的対応および  
予防法開発とその普及啓発に関する研究」

分担研究報告書

剖検肺におけるサイトカインおよびアナフィラキシンの  
免疫組織学的検討

研究分担者 中山雅弘（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究協力者 木本哲人（大阪府立母子保健総合医療センター検査科）

研究要旨

今年度は、突然死症例の剖検肺につき、サイトカインおよびアナフィラキシーに  
関与する抗体を用いて検討した。

SIDS の定型例においては、サイトカインの発現はほとんど認めなかった。一  
方、症候性突然死群の中で、感染が関与の可能性症例に関しては、IL6, IL1 $\beta$  な  
どが組織球などに発現しており、SIDS の鑑別診断において補助的な役割を持つ  
と考えられた。

アナフィラキシー反応に関しては、補体関連物質（C3aR, C5aR）を用いて検  
討した。C3aR は、リンパ球中心に発現、ほぼ全例に一定量存在。SIDS 典型例  
と SUD や窒息群と有意な差違は認めなかった。C5aR は、SIDS 症例では、SIDS  
は、1 例のみ陽性で、他には発現されていなかった。一方、症候性突然死群で、  
窒息や喘息症例では、発現されていた。C5aR の解析は窒息と SIDS の鑑別に一  
定有用であると考えられる。

A. 研究目的

SIDS の原因に関しては、慢性低酸素症・脳幹部神経伝達物質の異常・覚  
醒反応の低下を含めた脳機能異常・循環系調節異常など様々な異常が示唆  
されているが、未だ解明に至らず国内外の専門家によってその原因究明に  
むけた研究がなされている。剖検例の

遺伝子検査を含めた病理組織学的検  
索は SIDS 研究の基本である。発生メ  
カニズムに対して炎症反応の関与に  
関して、剖検肺で検討した。SIDS の  
症例においては、サイトカインの関与  
があるか？関与するとすれば、どのよ  
うなサイトカインかを検討するため  
に、保存検体から解析可能な抗体で免

疫染色を施行した。一方、アナフィラキシーに関しては昨年度に行った補体成分の C3aR, C5aR に加えて、肥満細胞(C-kit)や、Substance P などの免疫染色を施行した。

## B. 研究方法

剖検肺のパラフィンブロック標本を用いて、C3a, C5a のレセプター (C3aR, C5aR) の免疫染色を施行した。用いた抗体は、SANTA CRUZ 社の C3aR(H-300):sc-20138, C5aR(3H1740):sc-70813 である。炎症関連物質として種々のサイトカイン; IL-6(Santa Cruz)、IL-8(Santa Cruz)、IL-10(Santa Cruz)、IL-1 $\beta$  (Santa Cruz)、TNF- $\alpha$  (コスモバイオ)、TGF- $\beta$  (Santa Cruz)、IL2R (ニチレイ) を用いた。

当センターで剖検後保管されていた肺標本 23 例を用いた。7 例は、SIDS の診断がなされており、16 例は SIDS 以外の診断であった症候性突然死の症例である。肺炎、敗血症、脳症、窒息など種々の疾病を含んでいる。

## C. 研究結果

サイトカインの結果を表 1 に示す。IL6 は SIDS 症例ではすべて陰性で、敗血症、ミルク誤嚥 (後の感染?)、インフルエンザ脳症に陽性であった。特にインフルエンザ脳症例では強陽

性であった。IL8 は SIDS の 1 例と感染症例 2 例に陽性傾向が見られた。

IL1 $\beta$  も SIDS 群では明らかな陽性ではなかったが、症候性突然死群で 7 例に陽性であった。TGF- $\beta$  は SIDS や症候性突然死症例のいずれにも染色され、特異な傾向は見られなかった。

IL10, TNF- $\alpha$ , IL2R はいずれの群でもほとんど染色されなかった。

アナフィラトキシン等の結果を表 2 に示す。C3aR は、リンパ球中心に発現、ほぼ全例に一定量存在。SIDS 典型例と SUD や窒息群と有意な差は認めなかった。C5aR は、SIDS 症例では、SIDS は、1 例のみ陽性で、他には発現されていなかった。一方、症候性突然死群で、窒息の 2 例とミルク誤嚥の 1 例例に強発現が見られ、喘息症例でも陽性であった。C3aR と C5aR に加えて、肥満細胞 (CD117-C-kit) を検討したがほとんど陰性であった。Substance-P の染色も施行したが、SIDS 群、症候性突然死群のいずれにおいても数例陽性が見られ、疾患特異性の根拠は得られなかった。

## D. 考案

SIDS の定型例においては、サイトカインの発現はほとんど認めなかった。一方、症候性突然死群の中で、感染が関与の可能性症例に関しては、

IL6, IL1 $\beta$ などが組織球などに発現していた。IL6はインフルエンザなどの脳症例で、髄液などで高値を呈する。SIDSとIL6との関連性の論文もあり、興味深い点であるが、我々の検討では、SIDS典型例ではIL6の発現を認めなかった。IL1 $\beta$ においても、SIDSの脳組織に発現されているとの報告もあるが、我々の結果では、IL6同様にSIDS典型例では発現されなかった。しかし、SIDSとの鑑別診断において重要な役割を持つと考えられた。TGF- $\beta$ はSIDSや症候性突然死症例のいずれにも染色され、特異な傾向は見られなかった。IL10に関しては、以前に我々が行った結果で、SIDS典型例は症候性突然死に比べやや陽性例が多いという結果であったが、今回はそのような結果は得られなかった。TNF- $\alpha$ 、IL2Rはいずれの群でもほとんど染色されなかった。Substance-Pは、感染症で何らかの役割があるかという想定の下に施行したが、SIDS群、症候性突然死群のいずれにおいても数例陽性が見られ、疾患特異性の根拠は得られなかった。

アナフィラキシーの形成に重要なanaphylatoxinは肥満細胞を刺激し、ヒスタミンなどの放出に関与する。Anaphylatoxinの重要な一部であるC3a、C5aの受容体(C3aR、C5aR)及び肥満細胞の免疫染色

(CD117-C-kit)を施行した。C3aRの気管支周囲での陽性例は、非特異的な印象が強かった。陽性細胞は、リンパ球の可能性が考えられる。一般的にC3aRは活性化リンパ球や脳で発現が見られるといわれている。以前より牛乳蛋白の誤嚥による感作によってアナフィラキシー反応を引き起こす可能性も指摘されているが、異論もあり、結論は出ていない。今回の結果では、C3aRに関しては、SIDSや症候性突然死群で有意な差が見られず、ミルク誤嚥症例も明らかな陽性でもなかった。

C5aRは興味ある結果が得られた。陽性細胞は、血管内皮、筋細胞、間葉細胞などが考えられた。C5aRは、一般的には肝細胞・肺・平滑筋・血管内皮などで陽性像が見られるという。SIDS症例でほとんどが陰性で、1例のみで陽性像を示した。この症例4は経過および剖検報告を詳細に振り返ると、数日前からの細気管支炎があり、剖検で、髄膜炎(軽度)などが記載されており、免疫学的な関与の可能性も十分に考慮される病態であった。症候性突然死症例の中で、喘息が含まれていることは納得できるが、窒息の2例とミルク誤嚥例に見られたことは興味深い。窒息やミルク誤嚥とアナフィラキシーの関連は今後検討の必要がある。

## E. 結論、参考文献

今年度は、突然死症例の剖検肺につき、サイトカインおよびアナフィラキシーに關与する抗体を用いて検討した。SIDS の定型例においては、サイトカインの発現はほとんど認めなかった。一方、症候性突然死群の中で、感染が關与の可能性症例に関しては、IL6, IL1 $\beta$  などが組織球などに発現しており、SIDS の鑑別診断において補助的な役割を持つと考えられた。アナフィラキシー反応に関しては、SIDS 典型例と SUD や窒息群と有意な差は認めなかった。C5aR は、症候性突然死群で、窒息や喘息症例では、発現されていた。C5aR の解析は窒息と SIDS の鑑別に一定有用であると考えられる。

1. Blackwell CC, Moscovis SM, Gordon AE, et al Cytokine responses and sudden infant death syndrome; genetic, developmental, and environmental risk factors. J Leukocyte Biology 2005; 78: 1242-1254
2. Kadhim H, Kahn A, Sebire G Distinct cytokine profile in SIDS brain: A common denominator in a multifactorial syndrome? Neurology 2003; 61: 1256-1259

3. Raza MW, Blacwell CC Sudden infant death syndrome, virus infections and cytokines. Immunology and Medical Microbiology 1999; 25: 85-96
4. Ford RP, Schlutter PJ, Taylor BJ et al Allergy and the risk of sudden infant death syndrome. Clinical & Experimental Allergy. 1996; 26: 580-584
5. 中山雅弘 乳児突然死症候群について 法医病理 1996 ; 2 : 35-49
6. Roche WR Immunopathology of SIDS J Clin Pathol 1992; 45(supplement): 46-48

## F. 研究発表

1. 吉松淳、池田智明、池ノ上克、岡村州博、末原則幸、中林正雄、照井克生、岡井崇、金山尚裕、植田初江、竹内真、中山雅弘、松田義雄、木村聡. 「妊産婦死亡の原因究明に關する厚生労働省研究班の活動」 日本周産期・新生児医学会学術集会 (第 28 回周産期学シンポジウム) 2010.1.15～16 京都市 シンポジウム
2. 竹内真、金山尚裕、池田智明、中山雅弘、植田初江、松田義雄、吉松淳、若狭朋子、木村聡. 「妊産婦死亡における羊水塞栓症の再検討」 第 99 回日本病理学会総会

- 2010.4.27～29 新宿区 一般演題
3. 中山雅弘, 「SGA の胎児・胎盤病理」  
nordiscience forum 2010 Program  
& Abstracts 2010.6.5 京都市  
教育講演
  4. 味村和哉、藤田富雄、中山雅弘、光  
田信明、柳原格. 「当センターに  
おける原因不明不育症患者の 1st  
trimester 流産検体における病理学  
的所見の分類」 第 46 回日本周産  
期・新生児学会 総会および学術集  
会 2010.7.11～13 神戸市 一般  
演題
  5. 藤田太輔、藤田富雄、中山雅弘、湯  
口裕子、荘園へキ子、檜原敬二郎、  
山下能毅、亀谷英樹、大道正英. 初  
期絨毛病理所見で Massive  
Intervillous Fibrin Deposition を繰り返す原因不明不育症 第 46 回日本  
周産期・新生児学会 総会および学  
術集会 2010.7.11～13 神戸市  
一般演題
  6. 馬場幸子、中山雅弘、藤田富雄、末  
原則幸. 「不育症リスク要因に関  
する疫学研究」 第 46 回日本周産  
期・新生児学会 総会および学術集  
会 2010.7.11～13 神戸市 一般  
演題
  7. 中山雅弘、竹島俊一、木本哲人、  
桑江優子、松岡圭子、竹内真. 「先  
天性サイトメガロウイルス (CM  
V) 感染症の胎児・胎盤病理」 第  
30 回日本小児病理研究会 2010.9  
大阪市 一般演題
  8. 大幡泰久、大藺恵一、山崎美和、  
岡田知子、中山雅弘、平井治彦、  
道上敏美. 合胞体栄養膜層は  
Klotho と FGFR1 を共発現してお  
り、FGF23 シグナルを受容する  
第 18 回日本胎盤学会学術集会・第  
28 回日本絨毛性疾患研究会  
2010.9.30～10.1 熊本市 一般演  
題
  9. 河野通晴、三浦清徳、山崎健太郎、  
中山大介、吉浦孝一郎、中山雅弘、  
増崎秀明. Placental  
mesenchymal dysplasia の一例 第  
18 回日本胎盤学会学術集会・第 28  
回日本絨毛性疾患研究会  
2010.9.30～10.1 熊本市 ワーク  
ショップ
  10. 中山雅弘、桑江優子、松岡圭子、  
白石淳、北島博之. 「新生児慢性  
肺疾患と胎盤病理 ―CLD 分類  
再評価のために―」 第 55 回日本  
未熟児新生児学会・学術集会  
2010.11.5～7 神戸市 シンポジ  
ウム
  11. 中山雅弘. CMV 感染症の胎  
児・胎盤の病理 第 16 回 ヘルペ  
ス感染フォーラム, エムディエス  
2010 40～43
  12. 中山雅弘. 胎盤の組織学的所見  
周産期医学 2010;40: 1007～1013

13. 中山雅弘. 乳幼児突然死症例・診断の手引き 周産期医学 2010; 40: 505～509
14. 中山雅弘、木本哲人、植田初江. 羊水塞栓症における肺・子宮での組織および免疫組織学的検討 産科と婦人科 2011; 78: 178～185

海外

15. Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama M, Kosaki K, Okamoto N. 「 Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragm hernia and NIPBL gene mutation 」 Congenital Anomalies 2010; 50: 2 129～132
16. Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, Hamanaka T, Yamashita T, Nakahira K, Kimoto A, Nozaki M, Nishihara M, Mimura K, Yamada M, Kitajima H, Suehara N, Yanagihara I. Placental Features of Chorioamnionitis Colonized With Ureaplasma Species in Preterm Delivery Pediatric Research 2010; 67:166～172
17. Ito Y, Goldschmeding R, Kasuga H, Claessen N, Nakayama M, Yuzawa Y, Sawai A, Matsuo S, Weening J, Aten J. Expression patterns of connective tissue growth factor and of TGF-  $\beta$  isoforms during glomerular injury recapitulate glomerulogenesis. Am J Physiol Renal Physiol 2010; 299: 545～558
18. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, Itesako T, Nara K, Ida S, Nakayama M. Long-term outcome of ovotesticular disorder of sex development: A single center experience. International Journal 2011; 1-6

表1-突然死におけるサイトカインの免疫染色結果

## SIDS

| 症例No. | age | 診断                               | IL6 | IL8 | IL10 | IL1 $\beta$ | TNF- $\alpha$ | TGF $\beta$ | IL2R |
|-------|-----|----------------------------------|-----|-----|------|-------------|---------------|-------------|------|
| 症例1   | 10m | SIDS                             | -   | -   | -    | -           | -             | ±           | -    |
| 症例2   | 6m  | SIDS?/Endocardial fibroelastosis | -   | -   | -    | ±           | -             | +           | -    |
| 症例3   | 1m  | SIDS?/肺出血の強いSIDS?                | -   | -   | -    | -           | -             | ±           | -    |
| 症例4   | 3m  | SIDS/10日前より細気管支炎/small VSD       | -   | -   | ±    | -           | -             | ±           | ±    |
| 症例5   | 3m  | SIDS典型例/託児所死亡                    | -   | -   | -    | ±           | -             | +           | -    |
| 症例6   | 8m  | SIDS?/数日前〜感冒/1/w convulsion      | -   | -   | -    | -           | -             | +           | -    |
| 症例7   | 3m  | SIDS/胎児仮死・CP                     | -   | +   | -    | -           | -             | ++          | ±    |

## 症候性突然死(SUD)

| 症例No. | age  | 診断                                 | IL6     | IL8 | IL10 | IL1 $\beta$ | TNF- $\alpha$ | TGF $\beta$ | IL2R |
|-------|------|------------------------------------|---------|-----|------|-------------|---------------|-------------|------|
| 症例8   | 12m  | 間質性肺炎、PS、ASD、11q trisomy           | -       | -   | -    | -           | +             | -           | -    |
| 症例9   | 5m   | 肺血症/E. coli sepsis、endotoxin shock | ± focal | +   | -    | -           | -             | +           | -    |
| 症例10  | 3m   | ミルク誤嚥/Hirschsprung病                | +       | -   | -    | +           | -             | ++          | -    |
| 症例11  | 12d  | Cardiomyopathy?/IVH、SAH、SEH、PVL    | -       | -   | -    | -           | -             | +〜±         | -    |
| 症例12  | 2m   | 肺炎、心肥大                             | -       | -   | -    | ++          | -             | -           | -    |
| 症例13  | 1.4y | 窒息?/LV hypertrophy                 | -       | -   | -    | -           | -             | ±           | -    |
| 症例14  | 2m   | 肺出血、誤嚥?                            | ±       | ±   | ±    | +           | -             | +           | ±    |
| 症例15  | 5y   | てんかん、肺炎、喘息                         | +       | -   | -    | +           | -             | ±           | -    |
| 症例16  | 2m   | 肺炎                                 | -       | -   | -    | +           | -             | +           | -    |
| 症例17  | 2y   | 軟骨異形成、PH                           | ±       | -   | -    | -           | -             | +           | -    |
| 症例18  | 5y   | ミルク誤嚥                              | ±       | -   | -    | -           | -             | +           | -    |
| 症例19  | 4y   | 肺炎?                                | ±       | -   | -    | +           | -             | -           | -    |
| 症例20  | 2m   | 窒息                                 | -       | -   | -    | ±           | -             | ±           | -    |
| 症例21  | 2y   | インフルエンザ脳症                          | ++      | +   | -    | ++          | -             | +           | +    |
| 症例22  | 11m  | 硬膜下出血(外傷)                          | -       | -   | -    | -           | -             | -           | -    |
| 症例23  | 4y   | 脳梗塞、肺炎                             | -       | -   | -    | -           | -             | -           | -    |

表2-突然死におけるアナフィラトキシン等の免疫染色結果

SIDS

| 症例No. | age | diagnosis                          | C3aR | C5aR | SubstanceP | C-Kit |
|-------|-----|------------------------------------|------|------|------------|-------|
| 症例1   | 10m | SIDS                               | ++   | -    | ±          | -     |
| 症例2   | 6m  | SIDS ? /Endocardial fibroelastosis | +    | -    | ±          | -     |
| 症例3   | 1m  | SIDS ? /肺出血の強いSIDS ?               | +    | -    | ±          | -     |
| 症例4   | 3m  | SIDS/10日前より細気管支炎/small VSD         | ++   | ++   | +          | -     |
| 症例5   | 3m  | SIDS典型例/託児所死亡                      | +    | -    | +          | -     |
| 症例6   | 8m  | SIDS ? /数日前へ感冒/1/w convulsion      | +    | -    | ±          | -     |
| 症例7   | 3m  | SIDS/胎児仮死・CP                       | ++   | -    | +          | -     |

症候性突然死(SUD)

| 症例No. | age  | diagnosis                          | C3aR | C5aR | SubstanceP | C-Kit |
|-------|------|------------------------------------|------|------|------------|-------|
| 症例8   | 12m  | 間質性肺炎、PS,ASD,11q trisomy           | ++   | -    | -          | -     |
| 症例9   | 5m   | 敗血症/E.coli sepsis, endotoxin shock | +    | -    | +          | -     |
| 症例10  | 3m   | ミルク誤嚥/Hirschsprung病                | ++   | ++   | +          | -     |
| 症例11  | 12d  | Cardiomyopathy?/IVH, SAH, SEH, PVL | ±    | -    | -          | -     |
| 症例12  | 2m   | 肺炎、心肥大                             | -    | -    | ±          | N.D   |
| 症例13  | 1.4y | 窒息 ? /LV hypertrophy               | ++   | ++   | -          | -     |
| 症例14  | 2m   | 肺出血、誤嚥 ?                           | +    | -    | +          | N.D   |
| 症例15  | 5y   | てんかん、肺炎、喘息                         | ++   | +    | -          | N.D   |
| 症例16  | 2m   | 肺炎                                 | +    | -    | +          | N.D   |
| 症例17  | 2y   | 軟骨異形成、PH                           | +    | -    | +          | N.D   |
| 症例18  | 5m   | ミルク誤嚥                              | ±    | ±    | +          | N.D   |
| 症例19  | 4y   | 肺炎 ?                               | ++   | -    | -          | N.D   |
| 症例20  | 2m   | 窒息                                 | +    | ++   | -          | N.D   |
| 症例21  | 2y   | インフルエンザ脳症                          | +    | -    | -          | -     |
| 症例22  | 11m  | 硬膜下出血(外傷)                          | ++   | -    | -          | N.D   |
| 症例23  | 4y   | 脳梗塞、肺炎                             | ++   | -    | -          | N.D   |

厚生労働科学研究補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤）  
**「乳幼児突然死症候群(SIDS)における病態解明と臨床的対応および  
予防法開発とその普及啓発に関する研究」**

分担研究報告書

## SIDS の遺伝的危険因子

研究分担者 成田正明（三重大学大学院医学系研究科・発生再生医学）

### 研究要旨

研究分担者はSIDSの遺伝的危険因子としてセロトニントランスポーター(5HTT)遺伝子多型を発見した。この発見はSIDS発症に呼吸を調節している神経伝達物質であるセロトニンが関わっていることを示唆する。

セロトニン活性に影響を与える様な遺伝的因子の発見で、従来のSIDSセロトニン説を論理的に説明できることになり、意義が大きく、文献的考察も含め、検討を行った。

### A. 研究目的

「国民衛生の動向」（厚生省の指標 増刊）によれば我が国におけるSIDSによる年間死亡数は、平成9年には538人であったが徐々に減少し平成19年には158人であったが、20年には168人になっている<sup>1)</sup>。しかしながら乳児の死因の第3位を占め、依然高い位置を占め続けており、深刻である。近年はSIDSが医療事故や虐待の隠れみのとされることが多く、これはSIDSの原因が不明であることによるものであり、SIDSの原因解明は社会的にも喫緊の課題である。

我が国の乳幼児突然死症候群の定義は変遷の後、現在は平成14年来の厚生労働省研究班により策定された定義、即ち「それまでの健康状態及び既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査及び解剖検査によってもその原因が特定されない、原則として1歳未満の児に突然の死をもたらした症候群」、が用いられている<sup>2)</sup>。この定義は、SIDSはなんらかの病因を有する疾患であるにもかかわらず、形態学的に診断に結びつく所見が認められない、という立場に基づく<sup>3)</sup>。即ちSIDS診断には客観的指標がなく現在のところ除外診断となら

ざるを得ず、それだけに確定診断に至るには死亡状況や、生前の様々な危険因子の有無などが極めて有用な情報となるため、危険因子の探索は重要な意味をもつ。

これまでの研究によりSIDS発症の危険因子としてうつぶせ寝、父母の喫煙、非母乳保育などが危険因子として明らかになっているが<sup>4)</sup>、その他、低出生体重、母親が若年齢、子宮内発育障害、なども指摘されてきた<sup>5)</sup>。

研究分担者の成田らはSIDSの遺伝的危険因子（セロトニントランスポーター遺伝子多型）を、世界に先駆けて報告した<sup>6)</sup>。即ち、セロトニントランスポーター遺伝子多型の長いアリルはSIDSの遺伝的危険因子であることを発見した。同胞例の発症・家系研究などからSIDS発症において遺伝的素因が存在することについてはこれまでも指摘されてきたが、我々の報告まで明らかにされてきていなかった。現在考えられているSIDSの病態は、「睡眠時の無呼吸からの回復が遅れる、覚醒反応の異常」であり、それゆえ延髄呼吸中枢を調節している神経伝達物質セロトニン系の異常が指摘されてきたが、そのセロトニン活性はセ

ロトニントランスポーター(5HTT)という膜蛋白に調節されており、5HTT 遺伝子多型を SIDS 患者とコントロールで検討した。すなわち 5HTT 遺伝子のプロモーター領域には繰り返し配列の数により S, L, XL というアリルの多型が存在し、どの多型を持っているかの保持者分布の割合は、セロトニン関連疾患であるうつ病や不安神経症などに関連することがわかっていた<sup>7)</sup>が、研究分担者成田正明は SIDS 患者でも同様の検索を行ない、L アリルと XL アリル (このアリルは日本人にはほとんど見られない<sup>8)</sup>) の出現頻度がコントロールに比しそれぞれ 1.8 倍、11.2 倍に増加していることを見出した。この発見は、SIDS の発症には一部遺伝的因子が関与すること、発症前の生後早期にこの多型を予め検索しておくことで発症危険因子群を見つけることができる点、など意義が大きい。このデータは米国の研究者らによって追試されている<sup>9)</sup>。

本年度の研究では、SIDS の遺伝的因子について、我々の報告以降の世界の動向について文献的考察を行うとともに、この遺伝的因子の意味することについての生化学的裏付けについて述べていきたい。

## B. 研究方法

SIDS の遺伝的因子に関連した文献を、med line などを用い、系統的に検索した。

## C. 研究結果

表 1 にこれまでに報告された SIDS 発症に関連するとされる遺伝的因子を列举した<sup>10) 11)</sup>。表に挙げた遺伝子以外にもまだ多くの遺伝子の報告がある。セロトニン関連遺伝子として我々の発見したセロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域の多型がある。我々の発見の後、欧米の他の研究者より、

他の人種についても同様の結果が認められるとの報告が相次いだ。最近否定的な論文も出ている。これについては後述する。

セロトニントランスポーター遺伝子には上述のプロモーター領域以外にも、イントロン 2 領域に VNTR(variable number of tandem repeat)が存在し、この領域のリピート数と SIDS 患者での関連の報告が文献 12<sup>12)</sup>である。SCN5A、NOS1AP など QT 延長症候群に関連する遺伝子<sup>13) 14) 15)</sup>、PHOX2a, RET, ECE1, TLX3, EN1 など胎生期の自律神経系の初期発生に関わる遺伝子群<sup>16)</sup>、補体 C4A, C4B、IL-10 遺伝子多型など免疫系に關与する遺伝子群<sup>17) 18)</sup> などがある。

表 2 には 2001 年に我々が報告したのちの、欧米諸国からの報告をまとめてある。2001 年の日本人における我々の報告の後、Caucasian, African-American, Italian, Norwegian の人種において我々と同様の結果が得られていると報告されてきた<sup>9) 19) 20)</sup>。最近になり、“関連はない”とするデータも報告されるようになった<sup>21) 22)</sup>。

これら結果の一部 discrepancy は以下のようにも考えられる。表からもわかるようにセロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域の多型のアリル (S や L) の distribution (分布) は、人種により大きく異なっていることは以前からよく知られており、表に示した SIDS 検索の際に用いられたコントロール (人種 matched) のアリル分布もおおむねこれまでの報告と一致している。我々の用いたコントロールも S アリル 86%、L アリル 14%と、これまでの日本人のコントロールでの比率とおおむね一致する<sup>23)</sup>。セロトニントランスポーター遺伝子多型と SIDS との関連性の強さは、あるいは人種間異なるのかもしれない。我々の統計値 (Fisher's exact test では  $p=0.006$ ) であったが、有意差があ

っても他の人種では  $p$  値は高い。いずれにしても少なくとも日本人においては L や XL など長いアリルは SIDS 発症の遺伝的危険因子であるといえる。

#### D. 考察

現在考えられている SIDS の病態は、「睡眠時の無呼吸からの回復が遅れる、覚醒反応の異常」であり、それゆえ延髄呼吸中枢を調節している神経伝達物質セロトニン系の異常が指摘されてきた。これまでの SIDS 研究ではセロトニン系の異常として、SIDS 患児脳でのセロトニン性シナプスの減少、セロトニン 2A 受容体の延髄での分布異常などがあるが、いずれも間接的なデータに過ぎなかった。5HTT 発現の異常がセロトニン値を変化させ SIDS を発症させるのではないかというセロトニン関与の解明を一步踏み込んだ形で取り組むもうとしている点に学術的特色がある。また SIDS 発症における遺伝的因子はそれまでは否定的であったが、我々の報告及び米国からの追試により遺伝的因子の関与が初めて明らかにされ、それをもとに病態解明を目指すことができる。特に日本人において著明な有意差を認めることは、日本人において SIDS 発症機序になんらかの vulnerability が存在する可能性がある。なにより、客観的な遺伝的危険因子が明らかになったことで、SIDS 発症阻止、予防法解明にもつながり得る点で意義が大きい。

しかしながら上述のように SIDS の遺伝的危険因子が明らかになったとはいえ、表 1 に示したどの遺伝子にせよ、それを保持することで SIDS が必ず発症するわけではなくあくまでも危険因子である。後述のように本多型は他の多型と異なり“機能的”な多型であり、どの多型を保持するかによってセロトニン活性が変わる可能性がある点で興味深い。遺伝的危険因子保持群と分かった場合、

SIDS の好発年齢である 1 歳ころまで例えば心拍モニターを装着するなどして慎重に観察することで予防も可能である。Genetic screening などの社会的コンセンサスが得られれば予防も夢ではない。

セロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域の多型は他の多型と異なり“機能的”な多型である。即ち、プロモーター領域にどのアリルを取るかによって下流遺伝子の転写活性が異なること、即ちプロモーター領域の L アリルは S アリルに比し下流遺伝子の転写活性が約 2 倍になると報告している<sup>24)</sup>。これは培養細胞を用いた *in vitro* での実験結果であるが、*in vivo* でも同様の機序が存在している可能性が十分想定され、下流遺伝子即ちセロトニントランスポーターの発現が L アリル保持者では大きいことになる。膜蛋白セロトニントランスポーターはシナプス間隙にある細胞外セロトニン (= 活性型セロトニン) を細胞内に取り込みセロトニンの作用・働きを終わらせる (= terminate させる) 働きがある。L アリルを持ちセロトニントランスポーター発現がもしこの仮説通り増加しその結果細胞外セロトニン、即ち活性型セロトニンが結果的に減少することになれば、呼吸中枢の調節作用のあるセロトニン活性の低下は例えば CO<sub>2</sub> に対する反応性の低下につながり、「L アリルは SIDS の危険因子である」という仮説の理論的な説明できることになる。

しかしながらアリルによる転写活性の違いは必ずしも一貫しているわけではない。また実験に用いる細胞株によっても結果がまちまちである<sup>25)</sup>。また Sakai らの提唱するようにセロトニントランスポーターのアリルの種類は S, L, XL だけでなくさらに細かく細分類すべきという<sup>26)</sup>。

さらにはこれらの細胞生物学的データが in vivo でどこまで有用かの確認はなされていない。今後は in vitro でのデータをより確固たるものにするとともに、in vivo でのデータを集積する必要がある。

以上のようにアリの違いによる転写活性の違いにはいまだ一貫しているデータがあるとは言えない。しかしながら L, S, XL のアリ頻度が、少なくとも日本人で SIDS 発症に有意に関連している。またプロモーター領域に存在するこの多型がなんらかの転写調節を行っているのも間違いないと考えられる。アリの違いが生体、特に呼吸に与える影響について、科学的な裏付けが必要である。

## E. 結論

日本人において、セロトニントランスポーター遺伝子多型の長いアリは SIDS の遺伝的危険因子である。

## 参考文献

- 1) 厚生統計協会編：国民衛生の動向（厚生指標 増刊）vol157(9). 2010/2011
- 2) 厚生労働省研究班編：乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドライン. 子ども家庭総合研究事業「乳幼児突然死症候群(SIDS)のためのガイドライン作成及びその予防と発症率軽減に関する研究」平成 14～16 年総合研究報告書. 2005 年 3 月、23-26.
- 3) 乳幼児突然死症候群(SIDS)における病態解明と臨床的対応及び予防法開発とその普及啓発に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金平成 20 年度総括・分担研究報告書. 2009 年 3 月
- 4) 厚生労働省ホームページ. 乳幼児突然死症候群(SIDS)をなくすために.  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids.html>

- 5) 仁志田博司編：SIDS の手引—厚生省心身障害研究報告のまとめと文献リスト. 東京医学社. 1993 年 8 月
- 6) N.Narita, M.Narita, S.Takashima, M.Nakayama, et.al., Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in Japanese population. Pediatrics 2001; 107: 690-692.
- 7) K.P.Lesch, D.Bengel, A.Heils, S.Z. Sabol, et al., Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996; 274(5292): 1527-1531.
- 8) S.J.W. Delbruck, B.Wendel, I.Grunewald, T.Samder, et al., A novel allelic variant of the human serotonin transporter gene regulatory polymorphism. Cytogenet Cell Genet 1997; 79: 214-220.
- 9) D.E.Weese-Mayer, E.M.Berry-Kravis, B.S.Maher, J.M.Silvestri, et al., Sudden infant death syndrome: Association with a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. American Journal of Medical Genetics 2003;117: 268-274
- 10) S.H.Opdal, T.O.Rognum, Gene variants predisposing to SIDS: current knowledge. Forensic Sci Med Pathol, 2010 on line
- 11) R.Y.Moon, R.S.C.Horne, F.R.Hauck. Sudden infant death syndrome. Lancet 2007; 370: 1578-1587.
- 12) D.E.Weese-Mayer, L.Zhou, E.M.Berry-Kravis, B.S.Maher, et al., Association of the serotonin transporter gene with sudden infant death syndrome; a haplotype analysis. American Journal of

- Medical Genetics  
2003;122A:238-245.
- 13) L.D.Plant, P.N.Bowers, Q.Liu, et al. A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in African Americans, SCN5A S1103Y. J Clin Invest 2006; 116: 430-35.
  - 14) M.J.Ackerman, B.L.Siu, W.Q.Sturner, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. JAMA 2001; 286: 2264-2269.
  - 15) M.Osawa, R.Kimura, I.Hasegawa, N.Mukasa, F.Sato. SNP association and sequence analysis of the NOS1AP gene in SIDS. Legal Medicine 2009;11:S307-S308.
  - 16) D.E.Weese-Mayer, E.M.Berry-Kravis, L.Zhou, B.S.Maher, et al., Sudden infant death syndrome:case-control frequency differences at genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development. Pediatric Research 2004; 56(3):391-395
  - 17)M.Korachi, V.Pravica, A.J.Barson, I.VC.Hutchinson, D.B.Drucker, Interleukin 10 genotype as a risk factor for sudden infant death syndrome: determination of IL-10 genotype from wax-embedded postmortem samples. FEMS Immunol Med Microbiol. 2004; 42:125-129.
  - 18) C.C.Blackwell, S.M.Moscovis, Gordon AE, et al., Ethnicity, infection and sudden infant death syndrome. FEMS Immunol Med Microbiol. 2004; 42: 53-65.
  - 19) F.N.Marzano, M.Maldini, L.Filonzi, A.M.Lavezzi, et al., Genes regulating the serotonin metabolic pathway in the brain stem and their role in the etiopathogenesis of the sudden infant death syndrome. Genomics 2008; 91(6): 485-491.
  - 20) S.H.Opdal, Å.Vege, T.O.Rognum. Serotonin transporter gene variation in sudden infant death syndrome. Acta Paediatrica 2008; 97: 861-865
  - 21) C.Haas, J.Braun, W. Bar, C.Bartsch. No association of serotonin transporter gene variation with sudden infant death syndrome (SIDS) in Caucasians. Legal Medicine 2009; 11: S210-S212.
  - 22) D.S.Paterson, K.D.Rivera, K.G. Broadbelt, F.L. Trachtenberg, et al., Lack of association of the serotonin transporter polymorphism with the sudden infant death syndrome in the San Diego Dataset. Pediatric Research 2010; 68(5): 409-413.
  - 23) F.Murakami, T.Shimomura, K.Kotani, S.Ikawa, E.Nanba, K.Adachi. Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory lesion in the Japanese. J Hum Genet 1999; 44: 15-17.
  - 24) A.Heils, A.Teufel, S.Petri, G.Stober, et al., Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. Journal of Neurochemistry 1996; 66: 2621-2624.
  - 25) K.Sakai, C.Hasegawa, M.Okura, O.Morikawa, et al., Novel variants of murine serotonin transporter mRNA and the promoter activity of its upstream site. Neuroscience Letters 2003; 342: 175-178.
  - 26) K.Sakai, M.Nakamura, S.Ueno, A.

Sano, et al., The silencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions.  
Neuroscience Letters 2002; 327: 13-16.

#### F. 研究発表

成田正明 乳幼児突然死症候群とセロトニン 毎日メディカルジャーナル 6(8), 448, 2010.

成田正明 「遺伝子多型と SIDS」  
第 17 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会シンポジウム, 2011 年 3 月 4-5 日、出雲市

表1 これまでに報告された SIDS 発症に関連するとされる遺伝的因子（一部）  
（文献 10, 11 より）

| 遺伝子名                                                  | 掲載論文                                                                                                                                                                                              | 備考                                                                 |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| セロトニントランスポーター遺伝子多型（プロモーター領域）                          | N Narita, et al., Pediatrics, 107; 690, 2001 <sup>6)</sup>                                                                                                                                        | 遺伝的因子の最初の報告。                                                       |
| 同遺伝子イントロン 2 の VNTR                                    | DE Weese-Mayer, et al., American Journal of Medical Genetics 122A:238-245, 2003 <sup>12)</sup>                                                                                                    | セロトニントランスポーター遺伝子のイントロン 2 の VNTR (variable number of tandem repeat) |
| SCN5A、NOS1AP(nitric oxide synthase 1 adaptor protein) | Plant LD, et al. J Clin Invest 116: 430-35.2006 <sup>13)</sup><br>Ackerman MJ, et al. JAMA 286: 2264-69; 2001 <sup>14)</sup><br>M Osawa, et al., Legal Medicine 11 S307-S308: 2009 <sup>15)</sup> | QT 延長症候群との関連)                                                      |
| PHOX2a, RET, ECE1, TLX3, EN1                          | DE Weese-Mayer, et al., Pediatric Research 56(3); 391-395: 2004 <sup>16)</sup>                                                                                                                    | 胎生期の自律神経系の初期発生に関わる遺伝子群                                             |
| 補体 C4A, C4B、IL-10 遺伝子多型                               | Korachi M, et al., FEMS Immunol Med Microbiol. 42:125-29: 2004 <sup>17)</sup><br>Blackwell CC, et al., FEMS Immunol Med Microbiol. 42: 53-65: 2004 <sup>18)</sup>                                 | 免疫系に関与                                                             |

表2 SIDS とセロトニントランスポーター遺伝子多型に関する報告

| 文献                                                                       | 対象 (人種、人数など)                                               | control |     |      | SIDS |     |    | p 値                            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------|-----|------|------|-----|----|--------------------------------|
|                                                                          |                                                            | S       | L   | XL   | S    | L   | XL |                                |
| N Narita, et al., Pediatrics , 107; 690, 2001 <sup>6)</sup>              | Japanese<br>control 115 人,<br>SIDS 27 人                    | 86%     | 14% | 0.4% | 72%  | 22% | 6% | 0.006<br>(Fisher's exact test) |
| DB Weese-Mayer et al., Am J Med Genet117 A: 268, 2003 <sup>9)</sup>      | Caucasian<br>control 44 人,<br>SIDS 44 人                    | 53%     | 47% |      | 36%  | 64% |    | 0.023                          |
|                                                                          | African American<br>control 43 人<br>SIDS 43 人              | 25%     | 61% |      | 17%  | 83% |    | 0.071                          |
| Marzano, et al., Genomics, 91; 485, 2008 <sup>19)</sup>                  | Italian<br>control 150 人<br>SIDS 20 人                      | 57%     | 43% |      | 20%  | 80% |    | <0.001                         |
| Opdal, Vege, Rognum, Acta Paediatrica , 97; 861, 2008 <sup>20)</sup>     | Norwegian<br>control 163 人<br>SIDS 243 人                   | 47%     | 54% |      | 40%  | 60% |    | 0.05                           |
| Paterson, Hannah Kinney Pediatric Research, 68; 409, 2010 <sup>22)</sup> | Caucasian<br>control 100 人,<br>SIDS 94 人                   | 47%     | 53% |      | 42%  | 58% |    | なし                             |
|                                                                          | African American<br>control 7 人<br>SIDS 19 人               | 36%     | 64% |      | 37%  | 63% |    | なし                             |
|                                                                          | Hispanic<br>control 23 人<br>SIDS 46 人                      | 43%     | 57% |      | 59%  | 41% |    | なし                             |
|                                                                          | アジア人については<br>検体不足で検討できていない。                                |         |     |      |      |     |    |                                |
| Haas, et al., Legal medicine 11, S210-S212: 2009. <sup>21)</sup>         | Caucasian (from Switzerland)<br>control 58 人<br>SIDS 145 人 | 42%     | 59% |      | 47%  | 53% |    | なし                             |