

図4 *Phox2b*^{27Abw/+}マウス脳幹における
Phox2b⁺ニューロンの脱落

Phox2b^{27Abw/+}マウスでは、RTN/pFRGにおける*Phox2b*⁺ニューロンの脱落が認められる。

RTN/pFRG: retrotrapezoid nucleus/parafacial respiratory group.
BC: Bötzing complex. pBC: pre-Bötzing complex. VRG: ventral respiratory group. nA: nucleus ambiguus. nVII: nucleus facialis.
nTS: nucleus of the solitary tract. LC: locus coeruleus.

(文献¹⁴より改変)

核と迷走神経背側運動核の低形成～欠失も認められ、腸管の自律神経節に関しても低形成～欠失が認められる。胎仔における腸管および交感神経節の前駆細胞では、Sox10の発現が持続し、増殖が抑制され、グリア細胞系への分化が促進している。野生型*Phox2b*によるdopamine β -hydroxylaseに対する転写促進作用を dominant-negative に抑制し、Sox10に対する転写抑制作用を打ち消し、促進的に作用する。*Phox2b*によるSox10の発現調節機構は、自律神経節の正常発達に重要な役割を果たしていると考えられる。

4) PHOX2Bの発現と機能

PHOX2Bは、神経細胞の分化誘導に重要な役割を果たしている転写因子であり、呼吸、循環、消化管の調節にかかわる自律神経の中核の形成に関与している。呼吸とのかかわりでは、末梢および中枢の化学受容器からのシグナルの伝達および統合に関与する一連のニューロンに発現しており、これらのニューロンには頸動脈小体、化学受容器からの求心路、孤束核から延髄腹外側への投射路、RTNに位置する中枢化学受容器も含まれる。*Phox2b* 遺伝子改変マウスの解析

から、RTN/pFRGの*Phox2b*⁺ニューロンは、グルタミン酸作動性でCO₂感受性を示し、中枢化学受容器として重要な役割を果たしていることが明らかにされた。このニューロンは、少なくとも齶歯類の新生仔では、呼吸リズムジェネレーターにも関与していることが明らかにされた。

3. 将来への展望

1) 診断

新生児における呼吸機能検査には熟練を要し、小児を対象とした簡便な方法の開発が求められる。

鑑別に関して、表1に示す疾患群が挙げられる。*PHOX2B* 遺伝子の解析は比較的容易であり、遺伝子型と表現型の関係を更に明らかにする必要がある。一方、病因不明な疾患群も存在し、特にLO-CHSでは約30%の症例で変異が検出されず、新たな病因の解明が待たれる。

2) 病態

モデルマウスの解析から病態に関して多くの情報が得られているが、致死的事であること、サイズが小さいことから生理学的な解析が困難で

ある。近年、MRIを用いたCCHSの脳の構造解析および機能的MRIを用いた呼吸時の脳の活動部位の解析が進んでいる³⁾。症例の解析においては、低酸素による二次的な障害を除くことが重要であり、今後、幼少時から十分な呼吸管理が施行されている症例を対象として、遺伝子型のデータとともに解析することにより病態の解明が進展するものとする。成長に伴う変化の解析やプロゲステロンなど新たな治療法の開発においても有用な情報を提供するものとする。なお、pre-Bötzinger複合体は呼吸リズムジェネレーターとして知られているが、最近、この領域のアストロサイトがニューロンとともにリズム形成に重要な役割を果たしていることが明らかにされた¹⁷⁾。

3) 治療

国内では気管切開下の呼吸管理は好まれない状況であるが、安全な管理法の周知と非侵襲的人工呼吸の安全な運用およびモニターの開発が期待される。横隔膜ペーシングに関しては、国内における施術および普及が期待される。

新たな治療戦略として、二つの可能性が検討されている。一つは、分子シャペロン療法である。in vitroの発現実験で、伸長変異タンパクはfoldingが障害され、細胞質で凝集し核内への移行が妨げられ、転写因子としての作用が低下する。foldingの改善を目的に、熱ショックタンパク質を誘導するgeldanamycinなどの添加により凝集体の形成や転写活性の低下が緩和された¹⁸⁾。他の神経疾患に対する治療法の研究をヒントに、in vitroの発現実験で17-allylamino-17-demethoxygeldamycin(17-AAG)やターメ

リックの主成分であるcurcuminが伸長変異PHOX2Bの核内移行を促進し、転写活性を高め、凝集変異タンパクの除去を促進することが確認された¹⁹⁾。ただし、dominant-negativeに作用する変異では、効果は期待できない。また、CCHSのモデルconstitutive *Phox2b*^{27NΔ/+}マウスでは、病理学的にRTN/pFRGにおける*Phox2b*発現陽性のグルタミン作動性ニューロンの減少が確認されており、出生後に施行する分子シャペロン療法の効果は疑問視される¹⁶⁾。

二つめは、プロゲステロン療法である。契機は、19歳のCCHS女性(25アラニン伸長変異)が経口避妊薬の服用により、炭酸ガスに対する呼吸応答が出現したことによる。その後、30歳CCHS女性(26アラニン伸長変異)において、desogestrel服用半年後に、炭酸ガスに対する換気応答が確認された²⁰⁾。プロゲステロンや誘導体は、肥満による低換気に有効な治療薬として使用されており、閉経期女性に対するホルモン補充療法によりPaCO₂が低下することも報告されている²¹⁾。プロゲステロンはラット新生仔の無呼吸頻度を減少させ、低酸素への換気応答も改善することが知られている。ただし、女性ホルモンであり、男性患者への応用の問題、効果の持続性、推定される機序など、実用に向けて解決すべき様々な問題を含んでいる。

追加 なお、本疾患は、ゲルマン民族の民話に基づき、'オンディースの呪い'と呼ばれてきたが、同病名は患者に苦痛を与えており、先天性中枢性低換気症候群(CCHS)という正式名称の普及を願う。

■文 献

- 1) Weese-Mayer DE, et al: An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 626-644, 2010.
- 2) Gelwane G, et al: Intermittent hyperglycemia due to autonomic nervous system dysfunction: a new feature in patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 162: 171-176, 2013.
- 3) Patwari PP, et al: Congenital central hypoventilation syndrome and the PHOX2B gene: a model of respiratory and autonomic dysregulation. *Respir Physiol Neurobiol* 173: 322-335, 2010.
- 4) Trang H, et al: Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome(Ondine's curse). *Clin Sci(Lond)* 108: 225-230, 2005.

- 5) Hasegawa H. et al: Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. *Pediatr Int* 54: 123-126. 2012.
- 6) Amiel J. et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 33: 459-461. 2003.
- 7) Sasaki A. et al: Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 114: 22-26. 2003.
- 8) Bachetti T. et al: Low amounts of PHOX2B expanded alleles in asymptomatic parents suggest unsuspected recurrence risk in congenital central hypoventilation syndrome. *J Mol Med (Berl)* 89: 505-513. 2011.
- 9) Meguro T. et al: Inheritance of polyalanine expansion mutation of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 57: 335-337. 2012.
- 10) Rand CM. et al: Germline mosaicism of PHOX2B mutation accounts for familial recurrence of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). *Am J Med Genet A* 158A: 2297-2301. 2012.
- 11) Arai H. et al: De novo polyalanine expansion of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome: unequal sister chromatid exchange during paternal gametogenesis. *J Hum Genet* 52: 921-925. 2007.
- 12) Mirkin SM: Expandable DNA repeats and human disease. *Nature* 447: 932-940. 2007.
- 13) Dauger S. et al: Phox2b controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways. *Development* 130: 6635-6642. 2003.
- 14) Dubreuil V. et al: A human mutation in Phox2b causes lack of CO₂ chemosensitivity, fatal central apnea, and specific loss of parafacial neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 1067-1072. 2008.
- 15) Ramanantsoa N. et al: Breathing without CO₂ chemosensitivity in conditional Phox2b mutants. *J Neurosci* 31: 12880-12888. 2011.
- 16) Nagashimada M. et al: Autonomic neurocristopathy-associated mutations in PHOX2B dysregulate Sox10 expression. *J Clin Invest* 122: 3145-3158. 2012.
- 17) Okada Y. et al: Preinspiratory calcium rise in putative pre-Bötzinger complex astrocytes. *J Physiol* 590(Pt 19): 4933-4944. 2012.
- 18) Trochet D. et al: Molecular consequences of PHOX2B missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. *Hum Mol Genet* 14: 3697-3708. 2005.
- 19) Di Zanni E. et al: In vitro drug treatments reduce the deleterious effects of aggregates containing polyAla expanded PHOX2B proteins. *Neurobiol Dis* 45: 508-518. 2012.
- 20) Straus C. et al: Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol* 171: 171-174. 2010.
- 21) Joseph V. et al: Sex, hormones, and stress: how they impact development and function of the carotid bodies and related reflexes. *Respir Physiol Neurobiol* 185: 75-86. 2013.

先天性中枢性低換気症候群

早坂 清 佐々木 綾子 岸川 由美子

はじめに

覚醒時における呼吸は、血中の炭酸ガスや酸素濃度およびpHを感知する化学受容器や肺の伸展受容器などからのシグナルが呼吸中枢で統合され、さらに大脳を含む上位構造からの制御も受け調節されている。一方、睡眠時(特にNon-REM期)における呼吸は、主として化学的調節機構により制御されており、先天性中枢性低換気症候群(congenital central hypoventilation syndrome: CCHS)は、この調節機構の先天性異常に基づく疾患である。本疾患は特に新生児期に中枢性低換気を呈する疾患であり、遺伝子解析は診断を確定するのみならず、多様な合併症のリスクや治療方針の選択など臨床に有用な情報を提供する。

概念

CCHSは、呼吸中枢の化学的調節機構の先天性異常により、主に睡眠中に、重症型では覚醒時にも低換気をきたす疾患である。循環器疾患、呼吸器疾患、神経・筋疾患、代謝性疾患、先天奇形など、ほかの原因が否定される症候群である。本症の病態は、高炭酸ガス血症と低酸素血症に対する呼吸中枢の換気反応の欠如もしくは低下と考えられる。

疫学

有病率は、欧米の報告では5~20万人に1人と報告され、国内では14万人に1人以上と推定される。

はやさか きよし, ささき あやこ, きしかわ ゆみこ
山形大学小児科学教室
〒990-9585 山形県山形市飯田西2-2-2
E-mail address: hayasaka@med.id.yamagata-u.ac.jp

病因

病因はPHOX2B変異である。PHOX2Bは染色体4p12に位置し、9個と20個のアラニンからなる二つのポリアラニン鎖を各1個、homeoboxを1個有する転写調節因子をコードしている(図)。PHOX2Bは呼吸中枢の形成および自律神経系の分化・誘導に重要な役割を担っている。90%以上の症例では20ポリアラニン鎖における、4~13アラニン(24~33ポリアラニン)の伸長変異(poly-alanine repeat expansion mutation: PARM)が検出され、約10%にはミスセンス、ナンセンス、フレームシフト変異などの非アラニン伸長変異(nonpolyalanine repeat expansion mutation: NPARM)が検出される^{1~3)}。症例は変異のヘテロ接合体であり、優性遺伝形式をとる。伸長変異の由来に関して、約75%はde novoの変異であり、残り約25%はモザイクや保因者で発症していない親や罹患している親からの遺伝であると報告されている^{4,5)}。

症状

主に睡眠時に無呼吸または低換気を呈する³⁾。重症な場合は覚醒時にも低換気を呈する。換気障害に気付かれず、肺高血圧や心不全と診断されたり、apparent life threatening event (ALTE)を呈する例も存在する。典型的なものは新生児期に発症するが、乳児期~成人期に発症する遅発例(late onset central hypoventilation syndrome)も存在し、麻酔を受けた際や肺炎罹患時に低換気症状が顕在化する症例も存在する。

合併症としては、Hirschsprung病(約20%)、神

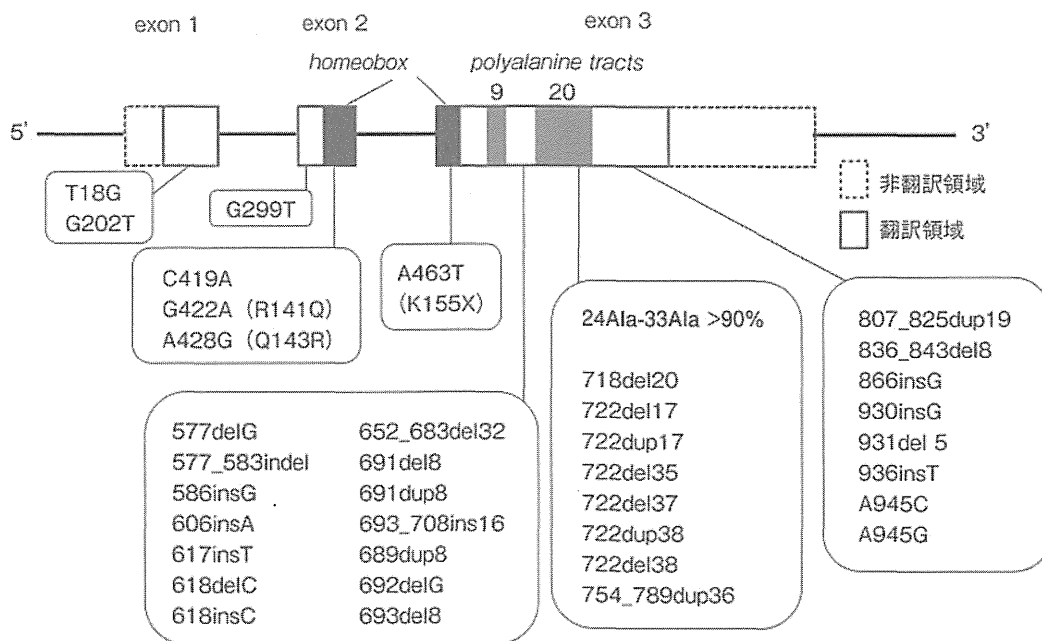


図 PHOX2B の構造と変異 (Weese-Mayer ら, 2010 より引用一部改変)³⁾

経芽細胞腫(約6%), 自律神経系の異常(心拍の呼吸性変動の低下, 洞結節不全, 房室ブロック, 便秘, 食道蠕動異常, 胃食道逆流症, 低体温, 痛覚異常, 瞳孔異常, 涙液分泌異常, 発汗異常, 体温調節障害など), 血糖異常(低血糖, 食後高血糖)などがある。中枢神経系の症状として軽度の精神発達障害や視覚認知障害が報告されている。精神発達障害に関しては, 低酸素による障害と鑑別が困難である。

診断

臨床的には, 睡眠ポリソムノグラフィを用いて睡眠時の中枢性の低換気を確認し, 睡眠時無呼吸を呈する他の疾患群と鑑別する。呼吸機能検査では, 炭酸ガスに対する換気応答反応の低下を確認する。但し, 新生児期における呼吸機能検査には熟練を要し, 近年, 病因の解明に伴い, 睡眠時低換気の確認後, PHOX2B解析により診断される症例が増加している。

遺伝子診断

Materaら⁶⁾の方法に従い, 各エクソンをPCRで増幅し塩基配列を決定する。ポリアラニン配列は

GCNの反復配列によりコードされるためGC塩基が多く, PCR増幅時には注意を要する。PARMでは正常遺伝子と伸長した遺伝子からのシグナルが重なり判読に多少の困難はあるが, センスとアンチセンスの塩基配列を詳細に判読することで伸長数は明らかになる。熟練すれば, サブクローンによる確認は不要である。フラグメント解析では, 症例により伸長する塩基配列が異なるため, 伸長数が同一であっても retention timeが一定せず, 伸長数の同定は不可能である。

両親の体細胞モザイクの検出は, Trochetら⁷⁾およびBachettiら⁴⁾の報告に従いフラグメント解析法を用いる。モザイク率2%程度までの検出が可能であり, 伸長変異の約25%は親からの遺伝であることが明らかにされたが^{4,5)}, これらの方法では検出不可能な生殖細胞モザイクの1例が報告され⁸⁾, 末梢血のゲノムDNAを用いた解析では生殖細胞モザイクの可能性を完全には否定できない。

遺伝子変異型と症状

症状の重篤さは, ポリアラニンの伸長数に比例し, 他の自律神経系の異常を合併する頻度が高い。また, NPARM変異を有する症例は一般的に重篤

である。24または25 PARMおよび一部のNPARMの変異は不完全浸透を示し、変異を有していても必ずしも発症しない。また、遅発例や呼吸器感染症罹患時や麻酔時に低換気が顕在化する症例も存在する。巨大結腸症の合併はなく、ほかの自律神経障害の合併症もほとんど認めない。26以上のPARMやNPARMを有する症例では、すべて新生児期に発症し、慢性便秘や巨大結腸症の合併頻度も高く、胃食道逆流症や不整脈を合併する症例もあり、覚醒時にも呼吸管理を要する症例もある。29以上のPARMやNPARMでは、神経節細胞芽腫、神経節細胞腫を合併することがある。

治療と予後

安全な呼吸管理が求められ、生後数年は気管切開のもと陽圧式人工呼吸器を用いて管理する。その後にBiPAP (bilevel positive airway pressure : バイバップ)、CNEP (continuous negative extrathoracic pressure ventilation : 胸郭外陰圧式人工呼吸器)や横隔膜ペーシングなどを用いて管理する。低換気が睡眠時のみに認められる症例では睡眠時のみに、覚醒時にも認められる症例では覚醒時にも呼吸を管理する。新生児期からBiPAPが用いられることもあるが、安全面からも顔面骨の変形をきたすことから推奨されない。横隔膜ペーシングは、国内では一般的でなく、普及が期待される³⁾。

予後に関して、死亡率は20~40%であるが、診断法および呼吸管理法の向上により予後の改善が期待される⁹⁾。

文献

- 1) Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* **33** : 459-461, 2003
- 2) Sasaki A, Kanai M, Kijima K, et al : Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* **114** : 22-26, 2003
- 3) Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al : An official ATS clinical policy statement : Congenital central hypoventilation syndrome : genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* **181** : 626-644, 2010
- 4) Bachetti T, Parodi S, Di Duca M, et al: Low amounts of PHOX2B expanded alleles in asymptomatic parents suggest unsuspected recurrence risk in congenital central hypoventilation syndrome. *J Mol Med (Berl)* **89** : 505-513, 2011
- 5) Meguro T, Yoshida Y, Hayashi M, et al : Inheritance of polyalanine expansion mutation of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* **57** : 335-337, 2012
- 6) Matera I, Bachetti T, Puppo F, et al : PHOX2B mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset central hypoventilation syndrome. *J Med Genet* **41** : 373-380, 2004
- 7) Trochet D, Hong SJ, Lim JK, et al: Molecular consequences of PHOX2B missense, frameshift and alanine expansion mutations leading to autonomic dysfunction. *Hum Mol Genet* **14** : 3697-3708, 2005
- 8) Rand CM, Yu M, Jennings LJ, et al: Germline mosaicism of PHOX2B mutation accounts for familial recurrence of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). *Am J Med Genet A* **158A** : 2297-2301, 2012
- 9) Hasegawa H, Kawasaki K, Inoue H, et al: Epidemiologic survey of patients with congenital central hypoventilation syndrome in Japan. *Pediatr Int* **54** : 123-126, 2012

* * *

