

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の 病態解明等と死亡数減少のための研究」

平成 28 年度 分担研究報告書

分担研究課題：乳幼児突然死症候群 (SIDS) の発生機序と予防に関する神経病理学的調査研究

研究分担者：高嶋幸男（国際医療福祉大学大学院、柳川療育センター）

研究要旨

SIDS 剖検例を用いた脳病理学的研究の新知見を調査し、乳幼児の突然死の発生機序と予防に関する成果をまとめた。SIDS の脳幹では、呼吸循環調節中枢のセロトニンやカテコラミン異常が多く見られるが、睡眠の関連が明らかにされ、脳幹機能の統合的面から突然死の機序が追求されている。モデル動物実験でもラット乳仔を用いて、軽度の低酸素負荷で換気反応が減弱し突然死率が高いが、延髄縫線のセロトニンニューロンを除いたラット乳仔に低酸素負荷を行うと、覚醒反応の遅延と呼吸反応の低下がみられ、SIDS の機序解明が進んでいる。

sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)の乳児期の突然死の機序も SIDS と類似し、乳仔モデル動物を用いて、突然死の生理学的機序と予防的研究が進んでおり、セロトニン系の調節やアデノシンで予防効果が認められている。

A. 研究目的

SIDS の突然死には年齢依存性と睡眠時発生という特徴があり、脳幹の呼吸中枢や睡眠覚醒中枢に神経細胞、グリア、神経伝達物質伝達の発達に特異的異常が認められており、脳病理学的に突然死の発生機序と予防法を追求する。

B. 研究方法

SIDS の突然死には年齢依存性と睡眠時発生という特徴があり、脳幹の呼吸循環や睡眠覚醒の調節中枢における神経伝達の発達の異常を脳病理学的に分析した突然死発生機序研究を調べると共に、動物実験、分子生物学的および遺伝子解析的な病態・予防研究の進歩を文献的に調査する。

C. 研究結果

2016 年では、SIDS と SUDEP では、病理学的研究と共に、動物実験的研究でも進展がみられる。SIDS の脳幹では、睡眠調節に関与する orexin 発現が調べられ、呼吸循環調節中枢のセロトニンやカテコラミン異常と睡眠の関連が

明らかにされている。また、SIDS 脳幹機能の統合的面からも障害機序が追求されている。モデル動物実験でもラット乳仔では軽度の低酸素負荷による呼吸生理と突然死が検討され、また、延髄縫線の 5-HT ニューロンを除いたラット乳仔に低酸素負荷を行うと、覚醒反応の遅延と呼吸反応の低下がみられ、SIDS の脳幹異常の機序解明が進んでいる。

SUDEP の乳児期の突然死の機序も SIDS と類似し、乳仔モデル動物を用いて、突然死の機序と予防的研究が進んでおり、セロトニン系の調節やアデノシンで予防効果が認められている。

1. SIDS の発生機序と予防に関する研究の進歩

SIDS の神経病理

a. 橋 Kölliker-Fuse 核 (KFN) は呼吸調節に主要な役割を担い、脳幹の広汎なセロトニン、ノルアドレナリンニューロンにも関連する。SIDS25 例と対照 18 例で KFN における orexin 2

の発現と分布を検討し、KFニューロン周囲の orexin 発現は SIDS で減弱していた。KFN の orexin 減少は覚醒を抑え、SIDS の発生要因であると考えられる (Lavezzi AM, et al. Mol Neurobiol. 2016 Oct 29.)。

b. SIDS では、視床下部と橋で orexin が免疫組織化学的に低下していたために、多マーカーを用いて検索し、phosphorylated protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (pPERK) と activating transcription factor 4 (ATF4) が orexin 神経細胞に増加していた。視床下部では、orexin A (OxA) と dynorphin (Dyn) が SIDS で 20%減少して共存していた。OxA 神経細胞で、pPERK と ATF4 の増加は OxA と Dyn の減少と直線的に関連していた。pPERK は橋の多くの神経細胞を抑制するので、共通の経路で蛋白発現が減弱し、脳幹神経細胞グループの機能が障害されることを示唆する (Hunt NJ, Mol Neurobiol. 2016 Oct 29.)。

SIDS の動物実験

a. ラット乳仔の延髄縫線の 5-HT ニューロンを除き、低酸素負荷を行い、有意に longer arousal response, decreased respiratory rate response がみられた (Darnall RA, et al. J Appl Physiol. 2016;120:514-25)。覚醒反応の遅延と呼吸反応の低下は、SIDS の脳幹異常の生理学的意義を示唆しており、突然死の機序解明が進んでいる。

b. 生後 2 週のラットの低酸素持続負荷仔では、コントロール仔に比して、低酸素換気反応が減弱し、死亡比率が高かった (Barrett KT, et al, J Neurosci. 6;36 (14):3943-53, 2016 Apr)。低酸素持続負荷では、迷走神経弧束核や背側核で、ミクログリアが増加し、5-HT 免疫反応が減少した。この傾向は、ミクログリア抑制剤である minocycline で予防された。(MacFarlane PM, et al. J Physiol. 2015 Dec 12)

2. SUDEP の発生機序と予防に関する研究 SUDEP の神経病理

a. 2 例の SUDEP で、外科的側頭・島回切除で、左島回障害、自律神経機能障害があり、急性発作で死亡し、SUDEP の死亡機序に島回の役割が重視された (Lacuey N, et al. Epilepsy

Behav. 2016;55:170-3)。

b. 小児の予期しない突然死を Sudden unexpected death in children (SUDC) (>1 歳) といい、海馬に異常があるものを hippocampal maldevelopment associated with sudden death (HMASD) (1~6 歳) というが、89 sudden and unexpected death children を病理学的に解析した。その結果、HMASD 48%, SUDC 27%, SUDC-FS 18%, unexplained 7% であり、歯状回の顆粒細胞の focal bilamination が多く、海馬の左右差や回転異常も伴うことがあった。その他の発達異常 (11 例) も有意に多く認められた (Hefti MM, et al. Forensic Sci Med Pathol. 2016;12 (1):14-25)。重症心身障害児でも突然死があり、てんかんの合併も多く、SUDEP との関連で再検討の必要がある。

SUDEP の動物実験

a. SUDEP モデルマウスで、発作誘発による呼吸停止 (S-IRA) へ 5-HT₃ 受容体が影響する作用を検査した。SR57227、 α 5-HT₃ 拮抗薬が発作を止めない量で S-IRA に有効であった。セロトニン作動物質は S-IRA 感受性を減弱し、5-HT₃ 受容体は S-IRA の防止に重要な役割をすることを示唆する (Faingold CL, et al. Epilepsy Behav 2016; 64:166-170)。

b. 発作モデルラットの延髄・中脳縫線核の記録を行った。発作時と発作後に、呼吸数、量、分時換気が減少、また、延髄縫線核のセロトニン神経細胞の活動が低下し、中脳縫線核神経細胞の変動が variable であった。延髄セロトニン神経細胞の活動低下は呼吸循環の機能低下、覚醒反応の低下と関連していた (Zhan QJ, et al. Neurosci 2016;36:2711-22)。

c. 発作後呼吸停止を伴う音源性発作モデルマウスでは、アデノシン拮抗剤、カフェイン、あるいは A_{2A} アデノシン受容体選択的拮抗剤による治療によって発作後呼吸停止の頻度が減少した。SUDEP の予防的アプローチとして、アデノシン作用を抑える薬物が考えられる (Faingold CL, et al. Epilepsy Res 2016;124:49-54)。

乳仔モデル動物を用いて、突然死の生理学的機序と予防的研究が進んでいる。

D. 結論

SIDS の神経病理では、SIDS のカテコラミン・セロトニン異常が脳幹から視床下部まで研究され、脳幹神経細胞グループの機能が睡眠覚醒にも関与するという。動物実験では、ミクログリア抑制剤である minocycline に予防効果が認められている。SUDEP の神経病理では、海馬の異常が多く、島回の異常でも起こるが、脳幹には SIDS と類似した所見がある。動物実験では、モデル動物を用いて、延髄セロトニン神経細胞の活動低下などの病態生理研究が進み、セロトニン作動物質やアデノシン受容体選択的拮抗剤に予防効果が認められている。

E. 引用文献

1. Lavezzi AM, Ferrero S, Roncati L, Maturri L, Pusioli T.: Impaired orexin receptor expression in the Kölliker-Fuse nucleus in sudden infant death syndrome: possible involvement of this nucleus in arousal pathophysiology. *Neurol Res*;38(8): 706-16, 2016 Aug.
2. Hunt NJ, Waters KA, Machaalani R: Promotion of the unfolding protein response in orexin/dynorphin neurons in sudden infant death syndrome (SIDS): elevated pPERK and ATF4 expression. *Mol Neurobiol*. 2016 Oct 29. [Epub ahead of print]
3. Darnall RA, Schneider RW, Tobia CM, Commons KG: Eliminating medullary 5-HT neurons delays arousal and decreases the respiratory response to repeated episodes of hypoxia in neonatal rat pups. *J Appl Physiol*. 2016 Mar 1;120(5):514-25
4. Barrett KT, Dosumu-Johnson RT, Daubenspeck JA, Brust RD, Kreouzis V, Kim JC, Li A, Dymecki SM, Nattie EE: Partial raphe dysfunction in neurotransmission is sufficient to increase mortality after anoxic exposures in mice at a critical period in postnatal development. *J Neurosci* 6;36(14):3943-53, 2016 Apr .
5. MacFarlane PM, Mayer CA, Litvin DG: Microglia modulate brainstem serotonergic expression following neonatal sustained hypoxia

exposure: implications for sudden infant death syndrome. *J Physiol*. 2016 Jun 1;594(11):3079-94.

6. Lacuery N, Zonjy B, Theerannaew W, Loparo KA, Tatsuoka C, Sahadevan J, Lhatoo SD: Left-insular damage, autonomic instability, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016 Feb;55:170-3.
7. Hefti MM, Cryan JB, Haas EA, Chadwick AE, Crandall LA, Trachtenberg FL, Armstrong DD, Grafe M, Krous HF, Kinney HC: Hippocampal malformation associated with sudden death in early childhood: a neuropathologic study: Part 2 of the investigations of The San Diego SUDC Research Project. *Forensic Sci Med Pathol* .;12(1):14-25, 2016 Mar.
8. Faingold CL, Randall M, Zeng C, Peng S, Long X, Feng HJ.: Serotonergic agents act on 5-HT ₃ receptors in the brain to block seizure-induced respiratory arrest in the DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsy Behav*. 12;64(Pt A):166-170, .2016 Oct
9. Zhan Q, Buchanan GF, Motelow JE, Andrews J, Vitkovskiy P, Chen WC, Serout F, Gummadavelli A, Kundishora A, Furman M, Li W, Bo X, Richerson GB, Blumenfeld H. Impaired serotonergic brainstem function during and after seizures. *J Neurosci*. 36(9):2711-22, 2016 Mar.
10. Faingold CL, Randall M, Kommajosyula SP: Susceptibility to seizure-induced sudden death in DBA/2 mice is altered by adenosine. *Epilepsy Res*. 124:49-54, 2016 Aug.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurata T, Iwata S, Tsuda K, Kinoshita M, Saikusa M, Hara N, Oda M, Ohmae E, Araki Y, Sugioka T, Takashima S, Iwata O: Physiological and pathological clinical conditions and light scattering in brain. *Sci Rep*. 2016 ;6:31354.
- 2) Iwata S, Katayama R, Kinoshita M, Saikusa M, Araki Y, Takashima S, Abe T, Iwata O: Region-specific growth restriction of brain

following preterm birth. Sci Rep. 2016 ;:33995.

2. 学会発表

1) 高嶋幸男：SIDS の神経発達・病因予防を
指して 25 年とその後、第 23 回 SIDS・突然死
予防学会、3.18, 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし