

「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 26 年度～28 年度 分担研究報告書

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最近の進歩をまとめた。SIDS における突然死の発生機序に関する研究では、延髄で GABA 作動性神経細胞の異常で覚醒反応が障害される、また、睡眠覚醒の調整に關与するオレキシンの減弱は低酸素負荷で起こりえることが実験的に証明され、SIDS の脳幹異常の意義づけが進んだことになる。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、延髄縫線のアセチルコリ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。SUDEP では、けいれんに続いて、心伝達ブロックが生じるが、retigabine で予防できる、また、発作の後に徐脈となり心停止するが、迷走神経刺激で予防できるなど、予防的研究も進んでおり、突然死は脳幹呼吸調節機能のみでなく、心機能 (心拍出、不整脈) や低酸素調節と関連すると考えられる。

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. 研究結果と考察

1. SIDS による突然死の発生機序に関する神経病理研究の進歩

a. SIDS の脳病理では、脳幹を中心として

カテコラミンやセロトニンの発現低下が多いことを報告してきたが、これらの呼吸調節に主要な役割を担う橋 Kölliker-Fuse 核 (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 (1)。

b. 睡眠覚醒の調整に關与するオレキシンの免疫組織化学的発現が視床下部から橋で観察され、オレキシン A と B は視床下部と橋核で共に発現し、SIDS の視床下部では 21% 減少し、SIDS の橋核では 40~50% 減少していたが、睡眠の姿勢や喫煙の有無を含む環境要因では差はなかったと報告された (2)。

c. 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(3)。

更に、生後 13, 4 日の子豚に低酸素負荷を行い、視床下部でオレキシン A, B の発現が減弱したと報告された(4)。

以前、ヒポクレチン 1 が青斑核で、SIDS では新生児例で早期発現すると報告した(5)が、SIDS の視床下部と橋核でオレキシン(ヒポクレチン)が減弱することは SIDS の睡眠時発症と関連しており、また、低酸素症の影響が示唆され、注目すべき進歩である。

## 2. SIDS における海馬の異常

海馬は自律神経や呼吸調節に関与する大脳辺縁系の重要な部位である。側頭葉てんかんの病理マーカーでもある歯状回の発達の異常所見が、死因説明可能な対照突然死乳児群より死因不明の SIDS 群に有意に高頻度に認められたと報告された(6)。海馬の微細異常は sudden unexpected death in infancy (SUDI) やてんかんの突然死(SUDEP)でも報告されており、発生機序に共通点がある。

## 3. 突然死の発生機序と予防に関する動物実験研究の進歩

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、有意に覚醒反応の遅延、呼吸数の減少がみられた(7)。これらは、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(8)。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。(9)

c. 出生前アルコール負荷ラットでは、覚醒反応が障害されるが、それは延髄の GABA 作動の異常によると分かった(10)。ヒトでは、GABA 合成酵素である Glutamic acid decarboxylase

(GAD) は、延髄では胎児期に発現し、早期乳児期に増加し、SIDS では、著明に減少すると報告した(5)。それは覚醒反応の異常と関係することが実験的に証明されたことになる。

## 3. SUDEP における突然死機序研究の進歩

a. SUDEP 例の T1 volume scans で、右海馬・扁桃核の容積増加、後方視床灰白質(酸素調節領域)の容量減少が認められたと報告された(11)。前者は SIDS 病理の報告とも一致し、心機能(心拍出、不整脈)や低酸素調節と関連すると推測される。

b. 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(12)。

c. 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 小児突然死例を病理学的に解析し、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(13)。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。

## 4. SUDEP のモデル動物による突然死予防研究の進歩

SUDEP のモデル動物として、Sentrin/SUMO-specific protease 2 (SEN2) 欠乏マウスが作成され、けいれんに続いて、心伝達ブロックが生じることが示された。これは retigabine (Kv7 channel opener) で予防できたと報告されている(14)。

b. SUDEP モデルマウスで、発作誘発による呼吸停止(S-IRA)へ 5-HT<sub>3</sub> 受容体が影響する作用を検査した。SR57227、a5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 受容体は S-IRA の防止に重要な役割を示唆する(15)。

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る(16)。

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A2A 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(17)。

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。

#### 5. 心機能異常による突然死の機序と予防

SUDEPのモデル動物でもある Kv1.1 potassium channel null mouse (NULL)では、発作の後に徐脈となり、心停止するが、迷走神経を刺激すると、徐脈が減弱し心拍停止には至らなかったと報告されている(18)。

#### D. 結論

SIDSの突然死の発生機序に関する文献的調査では、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が、延髄でGABA作動性神経細胞の異常でも覚醒反応が障害されるという。また、オレキシンの減弱は低酸素負荷で起こりえることが実験的に証明されたことは睡眠障害は反復性低酸素症の結果としても起こる可能性を示唆する。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。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。SUDEPでは、けいれんに続いて、心伝達ブロックが生じるが、retigabineで予防できた、また、発作の後に徐脈となり、心停止するが、迷走神経刺激で予防できたなど、実験的研究も進んでいる。

SIDS, SUDEP, 神経心臓伝達異常などによる乳幼児突然死の機序と予防に関する基礎研究は着実に進歩中である。

突然死の予測可能なマーカーの発見と予防法開発が望まれる。

#### E. 文献

1. Lavezzi AM, et al.: 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.
2. Hunt NJ, et al.: Decreased orexin (hypocretin) immunoreactivity in the hypothalamus and pontine nuclei in sudden infant death syndrome. *Acta Neuropathol.* 2015;130(2):185-98
3. Hunt NJ, et al.: 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]
4. Du MK, et al.: Cumulative effects of repetitive intermittent hypercapnic hypoxia on orexin in the developing piglet hypothalamus. *Int J Dev Neurosci.* 2015 Nov 5.
5. Takashima S: Developmental abnormalities of cardiorespiratory neural transmission and arousal system in SIDS brain. 23th International Congress of Legal Medicine, Dubai, 19-21 January, 2015.
6. Kinney HC, et al.: Dentate gyrus abnormalities in sudden unexplained death in infants: morphological marker of underlying brain vulnerability. *Acta Neuropathol.* 2015;129(1):65-80.
7. Darnall RA, et al.: 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;120:514-25
8. Barrett KT, et al.: Partial raphe dysfunction in neurotransmission is sufficient to increase mortality after anoxic exposures in mice at a critical period in postnatal development. *J Neurosci*

2016;36(14):3943-53.

9. MacFarlane PM, et al.: Microglia modulate brainstem serotonergic expression following neonatal sustained hypoxia exposure: implications for sudden infant death syndrome. *J Physiol.*

2016;594(11):3079-94.

10. Sirieix CM, et al.: Impaired arousal in rat pups with prenatal alcohol exposure is modulated by GABAergic mechanisms. *Physiol Rep.* 2015;3(6) pii: e12424.

11. Wandschneider B, et al.: Structural imaging bio- markers of sudden unexpected death in epilepsy. *Brain.* 2015;138(Pt 10):2907-19

12. Lacuery N, et al.: Left-insular damage, autonomic instability, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016;55:170-3.

13. Hefti MM, et al.: 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.* 2016;12(1):14-25.

14. Qi Y, et al.: Hyper-SUMOylation of the Kv7 potassium channel diminishes the M-current leading to seizures and sudden death. *Neuron.* 2014;83(5):1159-71.

15. Faingold CL, et al.: Serotonergic agents act on 5-HT<sub>3</sub> receptors in the brain to block seizure-induced respiratory arrest in the DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsy Behav.* 2016;12;64(PtA):166-170.

16. Zhan Q, et al.: Impaired serotonergic brainstem function during and after seizures. *J Neurosci.* 2016;36(9):2711-22.

17. Faingold CL, et al.: Susceptibility to seizure-induced sudden death in DBA/2 mice is altered by adenosine. *Epilepsy Res* 2016;124:49-54.

18. Moore BM, et al.: The Kv1.1 null mouse, a model of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsia.* 2014; 55(11): 1808-16.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tamura K, Karube C, Mizuba T, Matsufuji M, Takashima S, Iramina K: Phase-locked theta activity evoked in patients with severe motor and intellectual disabilities upon hearing own names. *Brain Dev* 37:764-772, 2015.

2. 吉田大記、高嶋幸男、森田正治、奥田憲一、岩田欧介、岩田幸子: 超早期産～正期産における脳発達障害の特異性—脳病理から。理学療法科学 30:737-740, 2015.

3. 高嶋幸男、吉田大記、松藤まゆみ: 超早期産児から正期産児における大脳白質障害の病理。日本未熟児新生児学会誌 27:43-49, 2015.

4. 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.

5. 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 ; Sep 23:6:33995.

### 2. 学会発表

1. Takashima S: Developmental abnormalities of cardiorespiratory neural transmission and arousal system in SIDS brain. 23th International Congress of Legal Medicine, Dubai, 19-21 January, 2015.

2. 高嶋幸男、後藤純信、吉田大記、高嶋美和、鶴澤礼実、花井敏男: 大脳神経ネットワーク発達と障害の年齢依存的特徴と可塑性・再生能に関する研究、国際医療福祉大学学会、8.29, 2015.

3. 高嶋幸男: SIDSの神経発達・病因予防を目指して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