

平成 29 年度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研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）

「乳幼児突然死症候群(SIDS)を含む睡眠中の乳幼児死亡を  
予防するための効果的な施策に関する研究」

分担研究報告書

分担研究課題名：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）

研究協力者：水戸 敬（市立加西病院小児科）

研究要旨

ヒト SIDS 例の微小な慢性低酸素症所見が SIDS 及び SUDEP モデル動物でも脳幹にも見られ、多神経伝達ネットワークの発達異常や妊娠中ニコチンの生後発達の脆弱性への影響などの面から突然死の予防策研究も進んでいることが調査できた。SIDS 例の脳幹の神経伝達物質や受容体の増加や低下は多神経伝達ネットワークの異常を示唆している。母喫煙が小脳皮質の顆粒細胞へ影響し、これは呼吸回路のシナプス伝達の変容を示唆する。妊娠動物にニコチン負荷で新生仔・胎仔の脳幹異常が生じやすく、ヒト SIDS の所見と類似する。最近、障害児の突然死に関する研究は少ないが、SUDEP の研究がてんかんの原因遺伝子検索と突然死との関係で進展しており、予防薬の研究も活発である。

A. 研究目的

1 . SIDS の脳神経病理では、脳幹のカテコラミン、セロトニンや GABA の神経伝達物質やその受容体に発現低下が多く認められ、呼吸循環調節と睡眠覚醒の異常と関連することを明らかにしてきたが、ヒトやモデル動物を用いて突然死の神経ネットワークの機序解明と予防法が進んでおり、調査研究する。

2 . sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) の発生機序も SIDS と類似しており、ヒトでの原因遺伝子のモデル動物などによる突然死の機序と予防法を追求する。重症心身障害児の突然死も SUDEP と関連して調査研究する。

3 . SIDS や SUDEP では、突然の心肺停止があることから、脳と心臓の神経伝達に関連する brain heart gene の追求と予防法を調査研究する。

B. 研究方法

剖検例を用いた脳病理学的研究の知見をま

とめると共に、新知見を調査し、突然死の素因と発生要因を分析し、予防策を追求する。

C. 研究結果と考察

. SIDS の神経病理研究の進歩

1 . SIDS における多神経伝達のネットワークの異常として理解。

a. SIDS では substance P が三叉神経核に強く発現することを報告したが、三叉神経核における substance P , その受容体 neurokinin 1(NK-1R) が胎児新生児における心肺調節に関与し、その呼吸中枢の未熟性や異常は突然死の機序に関与することを提案(Mehboob R, Front Neurol 2017)。また、SIDS の延髄に substance P/NK-1R 系の発達の異常が認められ、特に、NK1R 発現減少は弧束核やオリブ小脳系の下部（下オリブ核、中補足オリブ、背側補充オリブ）に認められ、これは呼吸調節や覚醒反応の低下に関与し、SIDS における多神経伝達ネットワークの異常を示唆

(Bright FM ら、PLoS One, 2017)。

b. ヒト脳幹と海馬における pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) とその receptor 1 (PAC1)の免疫組織化学的発現を SIDS と対照で調べ、SIDS では、PACAP は中脳背側縫線核で強く、PAC1 は延髄弓状核で弱かった。PACAP と PAC1 の関係は喫煙、ベッドシェア、上気道感染、季節気温のリスク要因と関連している。また、PACAP-KO マウスは SIDS 様表現を示し、外的要因に弱く、新生児後早期死亡しやすい。PAC1-OK マウスも同様の傾向があり、肺高血圧から心不全、死亡となりやすいことが分かっている (Huang J ら、Neurobiol Dis. 2017)。

c. SIDS では、5-HT 神経細胞が対照より多く、5HT 神経細胞形態異常があった。SIDS におけるセロトニン異常を支持する (Bright FM ら、J Neuropathol Exp Neurol 2017)。SIDS では、カテコラミンや GABA の発現が低下していることが多く、神経伝達ネットワークの異常として理解できる。

d. 生後ラットに反復性低酸素を付加し、2~12 日の脳幹に炎症性変化、白質の信号低下、低酸素性の代謝変化が見られた (Darmali RA ら、Pediatric Res 2017)。これらはヒト SIDS 脳病理における脳幹グリオーシスと皮質下白質軟化の所見に類似する。

## 2. ヒト胎児・乳児突然死への喫煙の影響

### a. 喫煙の小脳皮質の顆粒細胞への影響

ニコチンアセチルコリン受容体 (nAChRs) は中枢神経に発現し、アセチルコリンやニコチンで増強する。7-nAChRs の免疫組織化学的発現を調べ、周産期の突然死例の小脳皮質の顆粒細胞層で 66% 減弱し、対照では 11% であり、母体喫煙と強く関連していた (Lavezzi AM, et al., ASN Neuro, 2017)。また、BDNF の免疫組織化学的発現を調べ、在胎 25 週から生後 6 ヶ月の突然死例の小脳皮質の顆粒細胞層で有意に減弱し、特に呼吸調節に関わる後葉で明瞭であった。また、母体喫煙と強く関連しており、呼吸回路のシナプス伝達の変容を示唆 (Lavezzi AM ら、Int J Dev Neurosci. 2017)。

### b. 喫煙の生後の呼吸機能への影響

ヒトの妊娠中のニコチンや薬物使用の児では、分時換気量や酸素飽和度が低く、低酸素

への分時換気量の低下は生後 6~12 週で大きかった (Ali K ら、Pediatr Pulmonol 2017)。ヒトの妊娠中のニコチンや薬物使用で、生後呼吸・低酸素反応への影響が大きいことが分かる。

## 3. 新生仔・胎児へのニコチン負荷で脳幹異常

a. 子豚に反復性の hypercapnic hypoxia (8%O<sub>2</sub>, 7%CO<sub>2</sub>) を 6 分負荷し、海馬と延髄に nAChR subunit 発現の変化を認め、これらの変化がニコチンの前投与で増加した (Vivekanandarajah A ら、Neurotoxicology 2017)。ニコチンは脳幹や海馬の機能の障害の増強因子となる。

b. 間歇的高 CO<sub>2</sub> 低酸素 (IHH)、ニコチン投与の子豚モデルを用いて、延髄における PACAP とその受容体 PAC1 の発現を調べた。IHH では、PACAP の低下が背側核、弧束核、薄束核にみられ、PAC1 の低下が弧束核にみられた。ニコチン投与例では PACAP の変化は見られなかったが、PAC1 の低下が背側核のみに見られた。ニコチン負荷 + IHH 負荷では PACAP の有意な低下が弧束核であったが、PAC1 ではなかった (Huang J ら、Neurotoxicology 2017)。発達期脳へのニコチンの影響は多様である。

c. 妊娠ラットに、シガレットスモークを負荷し、生理検査。負荷ラットでは、生後 6~8 日に無呼吸頻度が増加し、サイトカイン反応が増加し、低酸素症に対する反応が減弱した (McDonald FB ら、Pediatr Pulmonol 2017)。ラットで出生前にニコチン投与すると、新生仔生後 11 - 14 日に神経細胞 TRPV1 の発現と興奮させ、無呼吸と徐脈が延びた (Gao X ら、FASEB J. 2017)。ウサギで妊娠中にニコチンを投与すると、新生仔で心臓ペースメーカー (sinoarterial node) の発達が遅れ、その神経支配が低下する。分子レベルでは、cardiac sodium channel に作用して心拍と伝導が減少する。SIDS の潜在的機序となる (Ton AT ら、Arch Toxicol. 2017)。妊娠中の喫煙は生後の呼吸調節機能の障害因子となり、ヒトの生理学的研究結果と類似している。

### . 障害児の突然死に関する研究

脳性麻痺や知的障害を含む障害児の突然死に関する研究は本邦では 1990 年代から活発で

あった(Mito Tら、Brain Dev Dysfunct 1996)が、最近では報告が少なく、世界的に、てんかんに合併する SUDEP の研究が多い。水戸らの重症心身障害児の突然死 17 例中 6 例にてんかんを合併していた。セロトニン産生細胞のマーカである tryptophan hydroxylase の発現は重症児群と対照群との間に延髄と中脳で差異を認めたが、てんかんととの関係は更に検討を要する。

a. SUDEP をきたすてんかんの原因遺伝子研究が進行。SCN8A による脳症(Wang Jら、BMC Med Genet 2017)(Ottolini Mら、J Neurosci 2017)。

b. 突然死の予防薬の動物実験研究も活発。Atomoxetine(norepinephrine reuptake inhibitor)(Zhang M, Epil Behav 2017)、Naloxone で central respiratory dysfunction が減少(Rheim S, Trials, 2017)、Serotonergic agents で respiratory arrest を減少(Fainegold CL, Epil Behav 2017)。

#### . Biobanking

a. Biobanking の重要性は従来から研究されてきたが、今後も継続が重要である(Thom Mら、Neuropathol Appl Neurobiol. 2017)。先天代謝異常は新生児スクリーニングでも診断されるが、突然死例でも metabolic profiling が進歩 (Graham SFら、J Proteome Res 2017)。

b. 髄液・血液でのバイオマーカー研究。SIDS 児の 3 分の 1 で、血清セロトニン値が高い(19/61) (Haynes RLら、Proc Natl Acad Sci USA 2017)

#### D. 考察・結論

SIDS の神経病理研究の進歩として、SIDS 例の脳幹の神経伝達物質や受容体の増加や低下は多神経伝達ネットワークの異常を示唆することが提唱され、神経伝達ネットワークの発達の異常として理解される。また、ヒト胎児・乳児突然死への喫煙の影響が注目され、脳病理でも妊娠母体喫煙が小脳皮質の顆粒細胞へ影響し、生理学的にも呼吸回路のシナプス伝達の変容を示唆する。実験的にも妊娠動物にニコチン負荷で新生仔・胎子の脳幹異常の検討も進んでいる。

障害児の突然死に関する研究は 1990 年代に多かったが、最近では報告が少なく、世界的に SUDEP の研究が多い。てんかんの原因遺伝子検

索と突然死研究が進行し、動物実験的には予防薬の研究も活発である。Atomoxetine、Naloxone の有効性の報告もある。更に、biobanking でバイオマーカーの追求の重要性が続けて主張されている。

#### E. 文献

1. Mehboob R: Substance P/neurokinin 1 and trigeminal system: A possible link to the pathogenesis in sudden perinatal deaths. Front Neurol. 2017;8:82.

2. Bright FM, Vink R, Byard RW, Duncan JR, Krous HF, Paterson DS: Abnormalities in substance P neurokinin-1 receptor binding in key brainstem nuclei in sudden infant death syndrome related to prematurity and sex. PLoS One. 2017;12(9):e0184958.

3. Huang J, Waters KA, Machaalani R: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and its receptor 1 (PAC1) in the human infant brain and changes in the Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). Neurobiol Dis. 2017 Jul;103:70-77.

4. Bright FM, Byard RW, Vink R, Paterson DS: Medullary serotonin neuron abnormalities in an Australian cohort of sudden infant death syndrome. J Neuropathol Exp Neurol. 2017;76(10):864-873.

5. Darnall RA, Chen X, Nemani KV, Sirieix CM, Gimi B, Knobloch S, McEntire BL, Hunt CE: Early postnatal exposure to intermittent hypoxia in rodents is proinflammatory, impairs white matter integrity, and alters brain metabolism. Pediatr Res. 2017;82(1):164-172

6. Lavezzi AM, Ferrero S, Roncati L, Pisciolli F, Matturri L, Pusioli T: Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex of sudden unexplained fetal and infant death victims-possible correlation with maternal smoking. ASN Neuro. 2017 Jul-Aug;9(4):1759091417720582

7. Lavezzi AM, Ferrero S, Lattuada D, Pisciolli F, Alfonsi G, Matturri L: Pathological expression of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in

- cerebellar cortex of sudden fetal and infant death victims. *Int J Dev Neurosci*. 2017 Nov 22. pii: S0736-5748(17)30241-1
8. Ali K, Rosser T, Bhat R, Wolff K, Hannam S, Rafferty GF, Greenough A: Antenatal smoking and substance-misuse, infant and newborn response to hypoxia. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(5):650-655
  9. Haynes RL, Frelinger AL 3rd, Giles EK, Goldstein RD, Tran H, Kozakewich HP, Haas EA, Gerrits AJ, Mena OJ, Trachtenberg FL, Paterson DS, Berry GT, Adeli K, Kinney HC, Michelson AD: High serum serotonin in sudden infant death syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(29):7695-7700
  10. Darnall RA, Chen X, Nemani KV, Sirieix CM, Gimi B, Knoblach S, McEntire BL, Hunt CE: Early postnatal exposure to intermittent hypoxia in rodents is proinflammatory, impairs white matter integrity, and alters brain metabolism. *Pediatr Res*. 2017;82(1):164-172
  11. Vivekanandarajah A, Aishah A, Waters KA, Machaalani R: Intermittent hypercapnic hypoxia effects on the nicotinic acetylcholine receptors in the developing piglet hippocampus and brainstem. *Neurotoxicology*. 2017;60:23-33
  12. Huang J, Waters KA, Machaalani R: Hypoxia and nicotine effects on Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and its receptor 1 (PAC1) in the developing piglet brainstem. *Neurotoxicology*. 2017;62:30-38
  13. McDonald FB, Khawaja AM, Imran AA, Ellis ME, Chandrasekharan K, Hasan SU: Thermal and cytokine responses to endotoxin challenge during early life. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017; 95(12):1488-1492.
  14. Gao X, Zhao L, Zhuang J, Zang N, Xu F: Prenatal nicotinic exposure prolongs superior laryngeal C-fiber-mediated apnea and bradycardia through enhancing neuronal TRPV1 expression and excitation. *FASEB J*. 2017;31(10):4325-4334
  15. Ton AT, Biet M, Delabre JF, Morin N, Dumaine R: In-utero exposure to nicotine alters the development of the rabbit cardiac conduction system and provides a potential mechanism for sudden infant death syndrome. *Arch Toxicol*. 2017 Jun 7
  16. Huang J, Waters KA, Machaalani R: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and its receptor 1 (PAC1) in the human infant brain and changes in the Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). *Neurobiol Dis*. 2017;103:70-77.
  17. Huang J, Waters KA, Machaalani R: Hypoxia and nicotine effects on Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and its receptor 1 (PAC1) in the developing piglet brainstem. *Neurotoxicology*. 2017;62:30-38.
  18. Wang J, Gao H, Bao X, Zhang Q, Li J, Wei L, Wu X, Chen Y, Yu S. SCN8A mutations in Chinese patients with early onset epileptic encephalopathy and benign infantile seizures. *BMC Med Genet*. 2017;18;18(1):104
  19. Ottolini M, Barker BS, Gaykema RP, Meisler MH, Patel MK: Aberrant sodium channel currents and hyperexcitability of medial entorhinal cortex neurons in a mouse model of SCN8A encephalopathy. *J Neurosci*. 2017 ;37(32):7643-7655.
  20. Thom M, Boldrini M, Bundock E, Sheppard MN, Devinsky O; The past, present and future challenges in epilepsy related and sudden deaths and biobanking. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017 Nov 27. doi: 10.1111/nan.12453.
  21. Graham SF, Turkoglu O, Kumar P, Yilmaz A, Bjorndahl TC, Han B, Mandal R, Wishart DS, Bahado-Singh RO: Targeted metabolic profiling of post-mortem brain from infants who died from sudden infant death syndrome. *J Proteome Res*. 2017 Jul 7;16(7):2587-2596.
  22. 水戸 敬、高嶋幸男、宝道定孝、他：重症心身障害児の脳幹病理—突然死症例の中脳・橋病変について、厚生省精神神経疾患研究委託費

研究報告書 1994 p37-42.

23. Mito T, Takashima S, Houdou S, Ohhama E: Brain stem pathology in the severe motor and intellectual disabilities syndrome patients with sudden death. Dev Brain Dysfunct 9:243-252, 1996.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Tamura K1, Mizuba T, Okamoto T, Matsufuji M, Takashima S, Iramina K: Evaluation of cognitive function when hearing one's own name in patients with brain injuries in early developmental stages. J Clin Neurophysiol. 2017;34(3):254-260.

2) Matsufuji M, Sano N, Tsuru H, Takashima S: Neuroimaging and neuropathological characteristics of cerebellar injury in extremely low birth weight infants. Brain Dev 39: 735-742, 2017.

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、日本SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌 17:1-8, 2017.

4) Kubo KI, Deguchi K, Nagai T, Ito Y, Yoshida K, Endo T, Benner S, Shan W, Kitazawa A, Aramaki M, Ishii K, Shin M, Matsunaga Y, Hayashi K, Kakeyama M, Tohyama C, Tanaka KF, Tanaka K, Takashima S, Nakayama M, Itoh M, Hirata Y, Antalffy B, Armstrong DD, Yamada K, Inoue K, Nakajima K: Association of impaired neuronal migration with cognitive deficits in extremely preterm infants. JCI Insight. 2017 May 18;2(10). pii: 88609.

### 2. 学会発表

1) 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回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会、三重、2017.3.19