

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」

分担研究課題： SIDS の遺伝的因子、先天的因子に関する研究

分担研究者： 成田正明（三重大学大学院医学系研究科 教授）

研究協力者： 大河原剛（三重大学大学院医学系研究科 講師）

## 研究要旨

乳幼児突然死症候群(SIDS)は、乳幼児が何の予兆、既往歴もないまま睡眠中に突然死亡する疾患である。うつぶせ寝や父母などの喫煙など様々な危険因子が明らかにされてきた。研究分担者は SIDS の遺伝的危険因子を世界に先駆けて発見した(Narita, et al., Pediatrics, 2001)。このことは SIDS 発症には胎生期に起因する危険因子も存在することを示す。さらに最近、妊娠中のウイルス感染は生後のセロトニン神経の正常な発達に影響を与えることを妊娠ラットを用いて発見、論文報告した (Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons, Brain and Development, 37:88-93;2015)。このことは生後のセロトニン神経の正常な発達は、妊娠中からも影響を受けていることを示唆する。

本研究では初年度は SIDS の先天的因子についての検索、2 年目は先天的因子がどう SIDS の発症に関連するかの機序、3 年目は先天的因子保持の動物モデルを作成し SIDS の病態解明と予防を目指す。初年度は、先天的因子が生後の SIDS 発症にどの程度普遍的に存在しているか、の検討を行った。その結果、内毒素である LPS (lipopolisaccharide = リポ多糖) を生後に投与する実験で、LPS 投与後 24 時間の生存率は、妊娠中に poly I:C (= 合成二本鎖 RNA) を投与された群、即ち妊娠中のウイルス感染モデル群で有意に低下していた。このことは先天的なウイルス感染状態を有する状態では、生後の細菌感染に脆弱であることが示唆された。

### A. 研究目的

乳幼児突然死症候群(SIDS)は、乳幼児がそれまでの健康状態及び既往歴からその脂肪が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、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と定義される(厚生労働省 SIDS 研究班、2012 年 10 月)。その原因は不明であるが、SIDS 発症にはうつぶせ寝や父母などの喫煙など、発症危険因子が明らかにされており、医療従事者や保育関係者はもとより広く一般に対する知識の普及・啓発により、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 26 年には 146 人、平成 27 年には 96 人となっている<sup>1)</sup>。しかしながら本症の根絶のためには、基礎研究を推進させることで SIDS の病因を明らかにし病態の全貌を解明する以外にない。

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>2)3)</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。

この発見は、

SIDS の発症には遺伝的因子も関与すること、

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、

など意義が大きく、本論文の引用回数は109 と、世界でも研究者間で最も頻りに引用されている論文の一つである。

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>、これらは主に“生後の”危険因子であった。一方、上述の遺伝的危険因子、妊娠中の喫煙などの因子は、“生前の”危険因子といえる。これらのことは SIDS 発症には胎生期に由来する原因も存在することを強く示唆する。

SIDS 発症には、呼吸を調節する神経伝達物質セロトニンの異常の関与が知られてきた。神経伝達物質セロトニンは他の神経系よりも早くから発生を開始するが、これらのことは胎生期の様々なイベント（遺伝的因子、妊娠中の喫煙）がセロトニン神経の初期発生を乱してしまう可能性がある。

研究分担者は最近、妊娠中のウイルス感染は、生後のセロトニン神経の正常な発達に影響を与える、という論文を発表した<sup>5)</sup>。動物実験においてでのデータではあるが、このことは生後のセロトニン神経の正常な発達は妊娠中からも影響を受けていることを示唆する。

lipopolysaccharide (LPS) はグラム陰性菌の菌体成分であり、内毒素として知られ、成体に作用するとサイトカインなどの放出を介して敗血症など重篤な作用を引き起こす。従って LPS は生体にこれを投与することにより、細菌感染のモデル状態を惹起する

ことができ、研究にもしばしば用いられている。

本研究では3年間の間に初年度は SIDS の先天性因子についての検索、2年目は先天性因子がどう SIDS の発症に関連するかの機序、3年目は先天性因子保持の動物モデルを作成し SIDS の病態解明と予防を目指す。初年度は、先天性因子が生後の SIDS 発症にどの程度普遍的に存在しているか、をウイルス感染モデル状態としての polyriboinosinic:polyribocytidylic acid (poly I:C、=合成二本鎖 RNA) 及び最近感染モデル状態としての LPS を用いた実験により検討した。

## B. 研究方法

ウイルス感染モデル動物は、poly I:C の投与で行った。妊娠 10 日目の妊娠ラットに、phosphate buffered saline(PBS)に溶解した 10 mg/kg の poly I:C、または対照として溶媒(PBS)のみを注射器で腹腔内に投与し、そのまま妊娠を継続させ出産させた。そのまま母ラットに仔ラットを養育させ、生後 12 日目に、poly I:C 投与母体から生まれた仔ラット(n=26)、及び poly I:C 非投与母体から生まれた仔ラット(n=25)のいずれの群にも等しく 0.25mg/kg の LPS を投与し、24 時間後の生存率、体重を計測した。

## C. 研究結果

結果を図に示す。妊娠中にウイルス感染歴を有するラット(poly I:C 投与群、n=26)、及び対照群 (poly I:C 非投与群、n=25)で、生後 12 日目に LPS 投与し、LPS 投与 24 時間後の生存率、及び体重を測定した。

LPS 投与後 24 時間の生存率は、poly I:C

投与群で 6/26(23.1%)であり、対照群 (poly I:C 非投与群)生存率は 19/25(76.0%)と、妊娠中に poly I:C 投与された群、即ち妊娠中のウイルス感染モデル群で有意に低下していた ( $p < 0.05$ 、Fisher's exact test)。一方、LPS 投与後 24 時間後の体重には有意な差はなかった。

#### D. 考察

今回の研究で研究分担者らは、生後 12 日目の LPS 投与後 24 時間の生存率は、妊娠中に poly I:C 投与された群、即ち妊娠中のウイルス感染モデル群で有意に低下していた。このことは先天的なウイルス感染状態を有する状態では、生後の細菌感染に脆弱であることを示唆する。

Lipopolysaccharide (LPS)はグラム陰性菌の菌体成分であり、内毒素として知られ、成体に作用するとサイトカインなどの放出を介して敗血症など重篤な作用を引き起こす。生後しばらくは母体由来の以降免疫があるとはいえ、細菌感染に引き続く内毒素のばく露は幼若ラットに致死的な影響を与えかねない。生後 12 日目の LPS 投与後の生存率が、妊娠中にウイルス感染モデルラット群で有意に低下していたことは、先天的なウイルス感染状態を有する状態では、生後の細菌感染に脆弱であることを示唆することになり、ヒトにおいても SIDS 発症の一つの因子になりうる。

今回は poly I:C 投与、即ち妊娠中のウイルス感染は、妊娠 10 日目のラットで行ったが、生後の細菌感染に対する脆弱性の critical な time window は今後検討していく必要がある。

従って妊娠中のウイルス感染予防対策は一層重要になってくる。ワクチン接種が有用と考えられるが、特に妊娠中の接種となると、生ワクチンによるウイルスの胎児への直接影響だけでなく、ワクチンに含まれるチメロサル (=有機水銀)などの防腐剤の影響も懸念され、安全性の確立が急務である。

先天的なウイルス感染状態を有する状態では、生後の細菌感染に脆弱であることが示唆されることから、SIDS 予防の方策の一つとして、特に妊娠中にウイルス感染があったことが明らかな場合は、生後の児への一層の監視が望ましいことにもなる。いまだ安全性などに議論が残るものの民間で取り入れが進んでいるとされる所謂「ベビーマニター」の活用も有用かもしれない。

これまでの厚生労働科学研究で研究分担者らは、妊娠時期のウイルス感染時期特異的影響について、セロトニン神経の初期発生において、ラットでは胎生 9-10 日目が最も critical であることを明らかにしてきた<sup>6)</sup>。さらに遺伝子発現解析では、妊娠 19 日目のラットで、poly I:C 投与群で、セロトニン 2b 受容体 (Htr2b) の発現量が対照群と比べ 0.67 倍と有意な減少を、セロトニン 3a 受容体 (Htr3a) は対照群に比べ 1.71 倍と有意な増加を示したことを報告した。これらのことが生後の LPS への脆弱さに関係しているかもしれない。

研究分担者は、研究分担者が研究代表者として研究を率いてきた厚生労働科学研究「妊娠中の化学物質による、子どもの行動・情動への影響評価に関する臨床的・基礎的・疫学的研究」で、妊娠中の化学物質ばく露が、生後のセロトニン神経系・情動

系へ与える影響を調べてきた<sup>7)</sup>。また平成29年3月には三重県津市にて第23回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会総会(

会長 三重大学成田正明)を開催し議論を重ねてきた。SIDSに関する総説でも記してあるように、今後はこれらの結果も有機的に応用し有用な結論を導きたい。

## E. 結論

先天的なウイルス感染状態を有する状態では、生後の細菌感染に脆弱であることが示唆された。

## 参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/sids.html>
- 2) Naoko Narita, Masaaki Narita, Sachio Takashima, Masahiro Nakayama, Toshiro Nagai, Nobuo Okado. Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in Japanese population. *Pediatrics* 2001; 107: 690-692.
- 3) 成田正明 遺伝的危険因子から見たSIDS. 日本SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌 11(1)8-12, 2011
- 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) Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons

Takeshi Ohkawara, Takashi Katsuyama, Michiru Ida-Eto, Naoko Narita, Masaaki Narita

*Brain and Development*, 37:88-93;2015

6) 「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」平成26-28年度 厚生労働科学研究費補助金 総合研究報告書

7) 「妊娠中の化学物質による、子どもの行動・情動への影響評価に関する臨床的・基礎的・疫学的研究」厚生労働科学研究費補助金 平成24-26年度 総合研究報告書 主任研究者 成田正明

8) 第23回日本SIDS・乳幼児突然死予防学会総会抄録集

9) 遺伝と乳幼児突然死症候群遺伝 -ALTEの新概念 BRUEも含め 成田正明、江藤みちる、大河原剛、中川聡、成田奈緒子 小児科臨床 70(2) 159-166, 2017

## F. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

なし

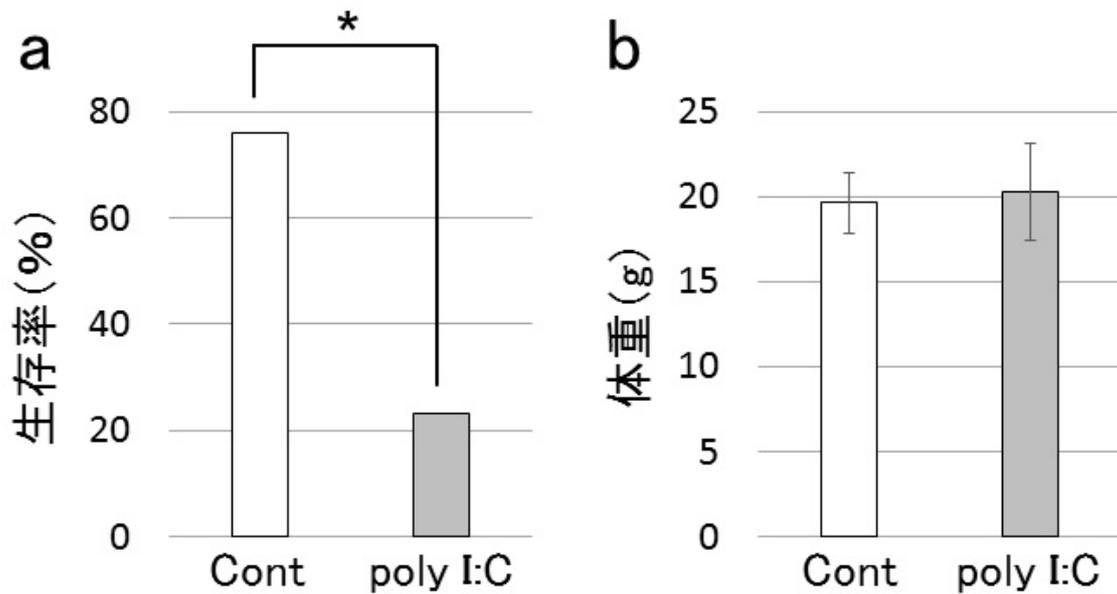


図 先天性ウイルス感染状態を有するラットでは、生後の細菌感染に脆弱である可能性  
 妊娠10日目の妊娠ラットに、phosphate buffered saline(PBS)に溶解した10 mg/kgのpoly I:C、または対照として溶媒(PBS)のみを注射器で腹腔内に投与し、そのまま妊娠を継続させ出産させた。そのまま母ラットに仔ラットを養育させ、生後12日目に、poly I:C投与母体から生まれた仔ラット(n=26)、及びpoly I:C非投与母体から生まれた仔ラット(n=25)のいずれの群にも等しく0.25mg/kgのlipopolysaccharide(LPS)を投与した。(a)24時間後の生存率、(b)24時間後の体重を示す。 ;  $p < 0.05$  (Fisher's exact test)