

平成 30 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：氏名（所属）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：氏名（所属）水戸 敬（市立加西病院小児科）

研究要旨

平成 30 年度調査成果として、SIDS 突然死病因病理の研究では、胸腺の萎縮や脾臓の細胞に関する研究があり、突然死前の慢性低酸素、感染やストレスは今も注意される。また、神経伝達物質による研究ではサブスタンス P の関与が脳幹神経伝達ネットワーク調節の面で継続して進展している。SIDS モデル動物を用いた突然死研究では、低出生体重児の突然死に注目して、今まで低酸素や虚血に関する報告が多かったが、新生児期の高酸素に関する報告があり、SIDS 脳にみられる皮質下白質軟化との関連が注目される。SUDEP の脳幹病変は SIDS の脳幹病変と類似した報告が多い。SUDEP における候補遺伝子変異の数は増加しているが、遺伝子による突然死の機序の解明に関する研究は少なく、更に追求する必要がある。

A. 研究目的

1 .乳幼児の突然死の機序の解明と予防法の開発に関する研究は進んでおり、ヒトの神経病理とモデル動物による研究調査を行う。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あり、呼吸循環調節と睡眠覚醒の異常と関連する神経ネットワークにおける突然死の素因と外因を調べる。

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・考察

・ SIDS の脳病理研究の進歩

SIDS 例で遺伝子変異に関する研究が増加しているが、遺伝子変異による突然死の機序に関する研究は少ない。SIDS 突然死病因病理の研究では、胸腺の萎縮や脾臓の細胞に関する研究があり、突然死前の慢性低酸素、感染やストレスは今も注意される。また、神経伝達物質による研究ではサブスタンス P の関与は脳幹神経伝達ネットワーク調節の面で継続して進展している。

1 ) SIDS の発生機序における脳幹調節の substance p の役割

サブスタンス P は低酸素に対する呼吸リズム生成、心血管調節、気圧受容体反射や化学受容体反射に関与し、その異常は神経伝達物質ネットワークの機能障害に重要な役割を果たして SIDS 発生に関与している 1 ) Bright FM ら、

2018)。

生後1時間内の skin to skin care 中に起こる突然死の機序を知るために、脳幹の神経構造を組織形態学的に調べ、early SIDS 22 例中 19 例に脳幹の発達の变化がみられ、コントロール 10 例では認められなかった。12 early SIDS と 10 コントロールの脳幹を計測形態学的に調べ、early SIDS では、12 例中 11 例に橋 Kolliker-Fuse nucleus(重要な呼吸中枢)の低形成が多くみられた。母の胸での skin to skin care では、注意した方がよい2) (Lavezzi AM ら、2018)。

我々も 1993 年以来、脳幹に substance P の増加を突然死例に認めた(Yamanouchi H ら、1993: SID で substance P に関する最初の報告)、(Obonai T ら、1996: 新生児 SIDS)、(Mito T ら、1996: 重症心身障害児の突然死)が、その意義に関する知見が進歩し、橋 Kolliker-Fuse nucleus を含む parabrachial nuclei の呼吸調節異常として重視されている。

## 2) SIDS と胸腺の組織変化の関係

SIDS 例の胸腺に T リンパ球の増加、成熟化が抑制されていた。これはリンパ球のアポトーシスの増加、thymic dendritic cells や myoid cells の減少を示唆し、胸腺の萎縮にいたる。これらの所見はストレス関連の胸腺変化の初期像に類似する3) (Varga I ら、2018)

## 3) SID の原因として限局性先天性高インシュリン血症

生後4ヶ月の男児が虚脱して死亡し、剖検で先天性高インシュリン血症と診断された。SIDS 剖検時には、膵臓の細胞は注意深く検索されるべきである4) (Chinoy A ら、2018)。

## 2. SIDS モデル動物を用いた突然死研究

SIDS モデル動物での突然死研究も進み、発生機序に関するレビューもある。低出生体重児の突然死に注目して、今まで低酸素や虚血に関する報告が多かったが、新生児期の高酸素に関する報告があり、注目される。

### 1) ラット呼吸関連脳幹核における神経化学的発現危機時期への新生児高酸素の影響

ラット脳幹呼吸関連神経核への新生児期高酸素の影響を調べ、cytochrome oxidase、brain-derived neurotrophic factor (BDNF)、TrkB (BDNF receptor) およびセロトニン蛋白 (5-HT1A and 1A receptors, 5HT synthesizing

enzyme tryptophan hydroxidase, serotonin transporter) が対照では生後 P12 に低下するが、高酸素ラットでは、遅れて P14 に低下していた5) (Mu L ら、2018)。2013 年に高酸素新生児マウスで皮質下白質の axon-oligodendrocyte integrity に損傷があることが報告されている (Ritter J ら)。また、SIDS 例には、皮質下白質軟化の合併が多く、虚血によると考えたが、髄鞘形成期のオリゴデンドロサイトの脆弱性は酸素化を含めて更に検討の余地がある。

ラットを用いて、生後 P7 - 8、14 - 15、20 - 21 日正 CO<sub>2</sub>、過 CO<sub>2</sub> に対する脳幹カテコラミン系の役割を調べ、脳幹カテコラミン神経細胞は、過 CO<sub>2</sub> に対して、生後には抑制的に働き、前思春期には雄で興奮的に、雌で抑制的のままであった。saporin anti-dopamine -hydroxylase (D H-SAP) を第 4 脳室へ注入し、化学的損傷したラットで呼吸機能を観察し、脳幹カテコラミン神経細胞は生後早期には呼吸に tonic inhibitory に作用し、生後 7 - 8 日には変動し、その後は hypercapnic ventilatory response (HCVR) を調節していた6) (Patrone LGA ら、2019)。

### 3. SUDEP のヒトの脳病理、脳心遺伝子

SUDEP の原因遺伝子の検索は進歩し、候補遺伝子変異の数は増加しているが、遺伝子による突然死の機序の解明に関する報告は少ない。モデル動物による SUDEP 病態研究が進歩している。

#### 1) SUDEP における延髄腹外側と延髄縫線核

SUDEP 例で延髄腹外側にソマトスタチンニューロンとニューロキニン 1 受容体が対照に比して減少し、ガラニンと tryptophan hydroxylase も突然死例で減少し、延髄縫線核より延髄腹外側に著明であった。セロトニントランスポーターの SUDEP 例での減少は延髄縫線核のみであった。SUDEP の延髄で、これらの神経ペプチドやモノアミン系のニューロンに変化があったが、更に広汎な脳幹で調べる必要がある。これらの変化は前発作の結果である可能性や突然死のリスクファクターとなる可能性がある7) (Patodia S ら、2018)。これは SIDS の脳幹異常と類似している。

#### 2) SUDEP 患者の切除脳組織における心臓不整脈・神経興奮遺伝子変異

SUDEP 患者で、MB1, KCNIP1, DPP6, JUP, F2, and TUBA3D などの心臓不整脈の遺伝子変異を同定した。SUDEP リスクのバイオマーカーになる 8) (Friedman D ら, 2018)。

3) GATOR1 遺伝子は皮質形成異常の部分てんかんの重要な原因であり、GATOR1 遺伝子変異のてんかん関連の 73 例臨床的、遺伝的データを分析している。GATOR1 seizure は主に focal seizure (過運動や前頭葉発作が 50%) であり、54% は睡眠関連で薬剤耐性であり、20% は focal cortical dysplasia であり、10% は点頭てんかんであった。SUDEP は家族例の 10% に起こっていた 9) (Baldassari S ら, 2018)。

mTORC1 repressor DEPDC5 では、マウスモデルを用いて皮質形成異常によるてんかんを実験的に作成した 10) (Ribierre T ら, 2018)。

#### 4) SUDEP でも脳心遺伝子

ドラベ症候群で SUDEP になりやすいのは、SCN1A が心と脳に発現しており、発作に加えて不整脈の素因に基づくと思われる 11) (Frasier CR ら, 2018)。

### 4, SUDEP モデル動物を用いた突然死研究

#### 1) KCNA1 欠損マウス

SUDEP のモデルマウスとして、KCNA1 欠損は進行性呼吸異常 (努力呼吸、慢性酸素不足、無呼吸頻発など) を示し、重症発作時に呼吸不全の感受性が高く、突然死のモデルとなる 12) (Simeone KA ら, 2018)

#### 2) GLT1 異常マウス

GLT1 はアストロサイトに発現し、底部前脳の GLT1 機能異常は乳児てんかんの発生機序に参与する。間脳や脳幹の GLT1 異常マウスは excessive mortality, decreased body weight や lethal spontaneous seizure などの徴候を呈する 13) (Sugimoto J ら, 2018)。

#### 3) DBA/1 マウス

背部縫線核セロトニンニューロンの光刺激は音発作誘発呼吸停止の頻度を有意に減少させた。この効果は pentylenetetrazole (proconvulsant) でも誘導された。また、光刺激抑制効果は 5-hydroxytryptophan (chemical precursor for 5-HT synthesis) によって増強され、ondansetron (specific 5HT3 receptor antagonist) では抑制された。背側縫線核への介入は SUDEP 予防に有用である 14) (Zhang H ら, 2018)

### D. まとめ

SIDS の神経病理研究の進歩として、神経伝達物質の低下などの異常が分かっているが、サブスタンス P の異常が橋 Kolliker-Fuse 核を含む parabrachial nuclei の呼吸調節異常として重視されている。また、SIDS でも SUDEP でも遺伝子変異の報告もあり、バイオマーカーになりえるが、突然死との関連の追求研究が期待される。SIDS でも SUDEP でも脳幹異常があり、予防はその予知から始まると考えられ、予知可能なバイオマーカーの開発が期待される。

### E. 参考文献

1. Bright FM, Vink R, Byard RW.: The potential role of substance P in brainstem homeostatic control in the pathogenesis of sudden infant death syndrome (SIDS). *Neuropeptides*. 2018 May 5.

2. Lavezzi AM, Ferrero S, Paradiso B, Chamitava L, Pisciolli F, Pusioli T. Neuropathology of Early Sudden Infant Death Syndrome-Hypoplasia of the Pontine Kolliker-Fuse Nucleus: A Possible Marker of Unexpected Collapse during Skin-to-Skin Care. *Am J Perinatol*. 2018 Aug 31. doi: 10.1055/s-0038-1669398.

3. Varga I, Bódi I, Mešťanová V, Kovác M, Klein M: Association between histological alterations in the thymus and sudden infant death syndrome. *J Forensic Leg Med*. 2018 Apr;55:8-13

4. Chinoy A, Banerjee I, Flanagan SE, Ellard S, Han B, Mohamed Z, Dunne MJ, Bitetti S: Focal Congenital Hyperinsulinism as a Cause for Sudden Infant Death. *Pediatr Dev Pathol*. 2018 Jan 1

5. Mu L, Xia DD, Michalkiewicz T, Hodges M, Mouradian G, Konduri GG, Wong-Riley MTT : Effects of neonatal hyperoxia on the critical period of postnatal development of neurochemical expressions in brain stem respiratory-related nuclei in the rat. *Physiol Rep*. 2018 Mar;6(5).

6. Patrone LGA, Biancardi V, Marques DA, Bicego KC, Gargaglioni LH: Brainstem catecholaminergic neurones and breathing control during postnatal development in male and female rats. *J Physiol*. 2018 Aug;596(15):3299-3325

7. Patodia S, Somani A, O'Hare M, Venkateswaran R, Liu J, Michalak Z, Ellis M, Scheffer IE, Diehl B, Sisodiya SM, Thom M.: The

ventrolateral medulla and medullary raphe in sudden unexpected death in epilepsy. *Brain*. 2018 Jun 1;141(6):1719-1733

8, Friedman D, Kannan K, Faustin A, Shroff S, Thomas C, Heguy A, Serrano J, Snuderl M, Devinsky O.: Cardiac arrhythmia and neuro-excitability gene variants in resected brain tissue from patients with sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *NPJ Genom Med*. 2018 Mar 27;3:9

9. Baldassari S, Picard F, Verbeek NE, et al.: The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants. *Genet Med*. 2018 Aug 10. doi: 10.1038/018-0060-2.

10. Ribierre T, Deleuze C, Bacq A, Baldassari S, Marsan E, Chipaux M, Muraca G, Roussel D, Navarro V, Leguern E, Miles R, Baulac S: Second-hit mosaic mutation in mTORC1 repressor DEPDC5 causes focal cortical dysplasia-associated epilepsy. *J Clin Invest*. 2018 Jun 1;128(6):2452-2458.

11. Frasier CR, Zhang H, Offord J, Dang LT, Auerbach DS, Shi H, Chen C, Goldman AM, Eckhardt LL, Bezzerides VJ, Parent JM, Isom LL: Channelopathy as a SUDEP Biomarker in Dravet Syndrome Patient-Derived Cardiac Myocytes. *Stem Cell Reports*. 2018 Sep 11;11(3):626-634.

12. Simeone KA, Hallgren J, Bockman CS, Aggarwal A, Kansal V, Netzel L, Iyer SH, Matthews SA, Deodhar M, Oldenburg PJ, Abel PW, Simeone TA: Respiratory dysfunction progresses with age in *Kcna1*-null mice, a model of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2018 Feb;59(2):345-357

13. Sugimoto J, Tanaka M, Sugiyama K, Ito Y, Aizawa H, Soma M, Shimizu T, Mitani A, Tanaka K.: Region-specific deletions of the glutamate transporter *GLT1* differentially affect seizure activity and neurodegeneration in mice. *Glia*. 2018 Apr;66(4):777-788.

14. Zhang H, Zhao H, Zeng C, Van Dort C, Faingold CL, Taylor NE, Solt K, Feng HJ.: Optogenetic activation of 5-HT neurons in the dorsal raphe suppresses seizure-induced respiratory arrest and produces anticonvulsant effect in

the DBA/1 mouse SUDEP model. *Neurobiol Dis*. 2018 Feb;110:47-58.

#### 参考資料

1) Yamanouchi H, Takashima S, Becker LE.: Correlation of astrogliosis and substance P immunoreactivity in the brainstem of victims of sudden infant death syndrome. *Neuropediatrics*. 1993 Aug;24(4):200-3.

2) Obonai T, Takashima S, Becker LE, Asanuma M, Mizuta R, Horie H, Tanaka J: Relationship of substance P and gliosis in medulla oblongata in neonatal sudden infant death syndrome. *Pediatr Neurol*. 1996 Oct;15(3):189-92

3) 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* 9:243-52, 1996

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yoshizuka T, Kinoshita M, Iwata S, Tsuda K, Kato T, Saikusa M, Shindou R, Hara N, Harada N, Takashima S, Takeshige N, Saitoh S, Yamashita Y, Iwata O: Estimation of elevated intracranial pressure in infants with hydrocephalus by using transcranial Doppler velocimetry with fontanel compression. *Scientific Rep*. 2018 Aug 7;8(1):11824. DOI:10.1038/s41598-018-30274-3

2) Tsuda K, Iwata S, Mukai T, Shibasaki J, Takeuchi A, Ioroi T, Sano H, Yutaka N, Takahashi A, Takenouchi T, Osaga S, Tokuhisa T, Takashima S, Sobajima H, Tamura M, Hosono S, Nabetani M, Iwata O; Baby Cooling Registry of Japan Collaboration Team. Body Temperature, Heart Rate, and Short-Term Outcome of Cooled Infants. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2018 Sep 19. doi: 10.1089/ther.2018.0019.

3) 高嶋幸男：発達研究のあゆみと展望、九大小児科同門会会報第130号 p11-14, 2018

##### 2. 学会発表

1) 田代峻一、高嶋美和、迫悦子、江藤 安恵、高嶋幸男：周産期脳障害の早期頭部画像所見による後障害予測と療育、重症心身障害学会、東京、9.28, 2018.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし