

令和元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

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に関して、ヒトの神経病理とモデル動物による研究進行の調査を行った。SIDS の発生病態に関しては、genetic pathology の研究が多く、突然死関連遺伝子異常に関しては、モデル動物等による突然死機序の研究が進むと考えられる。SUDEP はてんかん患者の 8 - 17%みられる。SUDEP では、MRI 画像で小脳皮質、中心灰白質、左後側・内側視床、左海馬、両側後側帯状回の容量減少があるといい、病理学的にも検討する必要がある。動物モデル実験による病態解明と予防法開発では、候補遺伝子が見つかり、KO等のモデルマウスによる研究が進んでいる。また、子宮内突然死(SIUDS)は少なく、胎児期発生の脳病変も少なく、生後の幹細胞療法も進歩中であり、胎内での脳病理の特徴を病理学的に再検討した。子宮内脳病変は特異なものもあるが、新生児期の脳病変型と類似していた。

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おこなう。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

脳心遺伝 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、予防策の追求を調査する。

C. 研究結果・考察

1 . SIDS の突然死の機序解明の研究

SIDS の発生病態に関しては、genetic pathology の研究が多い。

心臓伝達、血管平滑筋、呼吸神経細胞における SUR2-containing KATP チャンネルは乳児突然死の triple risk model の要因と関連する(1)。突然死例の genetic autopsy で TRPM4 gene (encodes the subunit of the Ca²⁺-activated nonselective cation

channel)の変異、ABCC9 variants (1)、SCN10A (2)、interferon gen variants (3)、arrhythmogenic thin filament variants (4)、hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4(HCN4) variations (5)がみられた。これらの遺伝子異常に関しては、モデル動物等による突然死機序からバイオマーカーの発見に関する研究が進むと考えられる。

2. SUDEP の突然死の機序解明の研究

SUDEP はてんかん患者の 8 - 17%みられる (6)。Dravet 症候群を始めとして、SUDEP に sodium channel の異常に関する報告が続いている (KCND3 phenotype (7))。

Genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)で突然死があり、SCN1B、SCN1A の遺伝子変異があった。sodium channel variants は long QT を含む心伝達状態と関連しており、脳心遺伝子として注意する必要がある (8)(9)。

SUDEP では、MRI 画像で小脳皮質、中心灰白質、左後側・内側視床、左海馬、両側後側帯状回の容量減少があった。病理学的にも検討する必要がある (10)。

3. 動物モデル実験による病態解明と予防法開発

ヒト中脳背側縫線核で強く発現する stress peptide pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP)とその受容体 PAC1 が新生児期の低酸素ストレスに反応して、SIDS 発生に関与することを KO マウスを使って明らかにしている (11)。

Pet1 neuron は新生児心肺機能の調整をしており、SIDS に関連するセロトニン作動性異常に有益な働きをしている (12)。

Dravet 症候群のモデルマウス Scn1b-/-および Scn+/-の神経細胞 GABA シグナルの成熟過程を調べ、GABA シグナルが未熟であることを見いだした。bumetanide 投与でけいれん発作には関係なく、SUDEP 発生が遅れた。GABA シグナルの極性が SUDEP 発生に関与し治療開発に注目される (13)。GABA の発達と発作の関係の既報告 (Wang W, Takashima S et al. Brain Res. 2011、10;1389:61-70) が伸展している。

SUDEP の DBA/1 モデルマウス (seizure-induced death)を用いて、fenfluramine の seizure-induced respiratory arrest (S-IRA)への効果を調べ、15mg/kg 投与で 30 分後に S-IRA の選

択的減少、20-40mg/kg 投与で S-IRA と発作の減少がみられた。セロトニン仮説を支持している (14)。

たばこ喫煙はマウス脳幹、線条体のエンドカナビノイド系の発達を障害し、突然死の原因となる (15)。

4. 重症心身障害児の突然死、子宮内突然死の病態と予防

重症心身障害児の突然死に関する研究報告は最近みられない。

子宮内突然死(sudden intrauterine unexplained death syndrome, SIUDS)は少なく、胎児期発生の脳病変も少なく、また、生後の幹細胞療法も進歩中であり、脳病理について胎内での脳病理の特徴を再検討した。

死産例では、多小脳回などの形成異常と脳室上衣下嚢胞形成が特異的である。大脳白質には白質軟化が多く、foam cellsが多くみられた。他の低酸素性虚血性病変は白質軟化、橋鉤状回壊死が多く、白質軟化も早期産では脳室周囲白質軟化、正期産では皮質下白質軟化が多く、また、頭蓋内出血は、早期産では脳室上衣下、正期産ではくも膜下出血が多く、生後の新生児期病変と類似していた。

特に、陳旧性の低酸素性虚血性脳病変をみると、大脳皮質の層状神経細胞消失、基底核や深部核の石灰化、大脳白質の泡沫細胞の広汎な散在、あるいは、小脳プルキンエ細胞脱落などがみられた。多小脳回や嚢胞形成もみられた。アストロサイトによる癒痕化はなかった。

古い低酸素性虚血性障害でも、皮質形成異常と脳室上衣下嚢胞の形成は特異的であるが、病変の型は生後の新生児期の脳病変に類似している。

SIUDS 死因の機序に関しては、脳幹機能病理を含めて、更に検討が必要である (17)。

D. 文献

SIDS.

1. Subbotina E, Yang HQ, Gando I, Williams N, Sampson BA, Tang Y, Coetzee WA: Functional characterization of ABCC9 variants identified in sudden unexpected natural death.. Forensic Sci Int. 2019 May;298:80-87

2. Gando I, Williams N, Fishman GI, Sampson BA, Tang Y, Coetzee WA: Functional characterization of SCN10A variants in several cases of sudden unexplained death. *Forensic Sci Int.* 2019 Aug;301:289-298.
3. Hafke A, Schürmann P, Rothämel T, Dörk T, Klintschar M: Evidence for an association of interferon gene variants with sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med.* 2019 May;133(3):863-869
4. Shafaattalab S, Li AY, Lin E, Stevens CM, Dewar LJ, Lynn FC, Sanatani S, Laksman Z, Morin RD, van Petegem F, Hove-Madsen L, Tieleman DP, Davis JP, Tibbits GF: In vitro analyses of suspected arrhythmogenic thin filament variants as a cause of sudden cardiac death in infants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Apr 2;116(14):6969-6974.
5. Wu Q, Zhao Q, Yin K, Hu BJ, Cheng J: HCN4 Gene Variations in Sudden Unexplained Nocturnal Death Syndrome in the Southern Han Chinese Population. *J Forensic Sci.* 2019 Jul;64(4):1112-1118. SUDEP.
6. Coll M, Oliva A, Grassi S, Brugada R, Campuzano O: Update on the Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 23;20(8). pii: E1979.
7. Wang J, Wen Y, Zhang Q, Yu S, Chen Y, Wu X, Zhang Y, Bao X: Gene mutational analysis in a cohort of Chinese children with unexplained epilepsy: Identification of a new KCND3 phenotype and novel genes causing Dravet syndrome. *Seizure.* 2019 Mar;66:26-30
8. Myers KA, Shevell MI, Sébire G: Sudden unexpected death in GEFS+ families with sodium channel pathogenic variants. *Epilepsy Res.* 2019 Feb;150:66-69.
9. Hata Y, Oku Y, Taneichi H, Tanaka T, Igarashi N, Niida Y, Nishida N: Two autopsy cases of sudden unexpected death from Dravet syndrome with novel de novo SCN1A variants. *Brain Dev.* 2019 Oct 30. pii: S0387-7604(19)30214-1.
10. Allen LA, Vos SB, Kumar R, Ogren JA, Harper RK, Winston GP, Balestrini S, Wandschneider B, Scott CA, Ourselin S, Duncan JS, Lhatoo SD, Harper RM, Diehl B. Cerebellar, limbic, and midbrain volume alterations in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2019 Apr;60(4):718-729. Animal model.
11. Barrett KT, Hasan SU, Scantlebury MH, Wilson RJA: Impaired neonatal cardio-respiratory responses to hypoxia in mice lacking PAC1 or VPAC2 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2019 May 1;316(5):R594-R606
12. Dosumu-Johnson RT, Cocoran AE, Chang Y, Nattie E, Dymecki SM: Acute perturbation of Pet1-neuron activity in neonatal mice impairs cardiorespiratory homeostatic recovery. *Elife.* 2018 Oct 23;7. pii: e37857
13. Yuan Y, Zhou F, Su H, Zhang Y: Structural design of microbicidal cationic oligomers and their synergistic interaction with azoles against *Candida albicans*. *Sci Rep.* 2019 Aug 15;9(1):11885
14. Tupal S, Faingold CL: Fenfluramine, a serotonin-releasing drug, prevents seizure-induced respiratory arrest and is anti-convulsant in the DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsia.* 2019 Mar;60(3):485-494
15. Torres LH, Balestrin NT, Spelta LEW, Duro SO, Pistis M, Marcourakis T: Exposure to tobacco smoke during the early postnatal period modifies receptors and enzymes of the endocannabinoid system in the brainstem and striatum in mice. *Toxicol Lett.* 2019 Mar 1;302:35-41.
16. Wang W, Takashima S, Segawa Y, Itoh M, Shi X, Hwang SK, Nabeshima K, Takeshita M, Hirose S: The developmental changes of Na(v)1.1 and Na(v)1.2 expression in the human hippocampus and temporal lobe. *Brain Res.* 2011 May 10;1389:61-70 Still birth
17. Lavezzi AM, Pisciolli F, Pusioli T, Jorizzo G, Ferrero S: Sudden intrauterine unexplained

death: time to adopt uniform postmortem investigative guidelines?, BMC Pregnancy Childbirth. 2019 Dec 30;19(1):526

E. 健康危険情報

乳幼児の突然死の機序に関する研究は遺伝子を含むバイオマーカーの発見へ向けて、着実に進んでおり、胎内での突然死に関しても注目されている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 田代峻一、高嶋美和、岩田幸子、森田正治、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リハビリテーションの検討. 理学療法科学 34(1): 125-129, 2019

2) Matsufuji M, Takeshita E, Nakashima M, Watanabe Y, Fukui K, Hanai T, Ishibashi H, Takashima S :Sodium phenylbutyrate improved the clinical state in an adult patient with Arginase 1 deficiency. Brain Dev. 2019 Oct 8. pii: S0387-7604(19)30128

2. 学会発表

1) 佐々木哲也、藤石咲子、高嶋幸男: 自閉症スペクトラム障害における特性と協調運動能力との関連性について、第 6 回日本小児理学療法学会、福岡、11.16、2019。

2) 高嶋幸男: 胎児・新生児低酸素性虚血性脳障害の脳病理と脳画像の進歩。「新生児低酸素性虚血性脳症の生物学的マーカーの実用化に向けた臨床的研究」班会議、講演、東京、10.28、2019。

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし