

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

乳幼児突然死症候群の脳幹におけるセロトニン受容体に関する研究

分担研究者 高嶋幸男 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第二部部长

協力研究者 小沢愉理、小保内俊雅、伊藤雅之（同上）

中村俊彦（東京都監察医務院）

研究要旨：SIDS患児の脳幹呼吸循環中枢の発達の異常をみるために、抗TrH抗体、抗5-HT1AR抗体、抗5-HT2AR抗体を用いて免疫組織化学的に比較検討した。SIDS患児では、セロトニン受容体は延髄呼吸中枢では減少し、上位中枢の中脳灰白質では増加していることが多く、カテコラミン異常に加えて、セロトニンによる発達の呼吸循環調節異常が示唆された。

A．研究目的

乳幼児突然死症候群（SIDS）は1歳以下の乳児の主な死亡原因であるが、その原因は未だに不明である。我々は、SIDSでは脳幹におけるグリオシスやサブスタンスPの増加が認め、慢性的な低酸素性虚血性変化があることを認め、また、延髄呼吸中枢神経細胞シナプスの発達遅滞およびカテコラミン作動性神経細胞の減少も認め、SIDSには呼吸循環調節の異常があることを報告してきた。セロトニンは呼吸循環調節や睡眠覚醒反応等に作用する重要な神経伝達物質であるために、SIDSの脳幹におけるセロトニン受容体に関する検討を行った。

B．研究方法

SIDS患児と年齢一致の対照の、ホルマリン又はパラホルムアルデヒド固定後パラフィン包埋された脳幹の切片を、抗trypto-phan hydroxylase (TrH)抗体、

抗5-hydro-xytryptamine 1A receptor (5-HT1AR)抗体、抗5-hydroxytryptamine 2A receptor (5-HT2AR)抗体を用いて、免疫組織化学的に染色し、統計学的に比較検討した。

C．研究結果

SIDS患児では、TrH、5-HT1AR、5-HT2AR陽性細胞は、いずれも延髄呼吸循環中枢である迷走神経背側核、弧束核、網様体において、減少している例が多く、また中脳中心灰白質においては、TrH陽性細胞は対照より少なものの、5-HT1AR、5-HT2AR陽性細胞は共に増加しているものが多かった。

D．考察

SIDSの延髄呼吸循環中枢において、5-HT1AR、5-HT2AR共に染色性が低下し、セロトニン受容体の機能低下が示唆された。すでにSIDSでは慢性的な低酸素性虚血性変化が認められており、二次

的な変化とも考えられるが、延髄ではカテコラミン作動性神経のみならず、セロトニン作動性神経でも、機能低下が伺われた。しかしながら、SIDSの脳中心灰白質においては、カテコラミン作動性神経は低下し、TrH陽性細胞は対照より少ないものの、5-HT_{1A}R、5-HT_{2A}R共に染色性が増加し、より上位中枢からの呼吸循環調節機構に異常があると考えられた。

E. 結論

SIDSでは延髄呼吸循環中枢のセロトニン機能低下があり、より上位中枢においてもセロトニン作動性神経の調節機構機能異常があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Obonai T, Yasuhara Y, Nakamura T, Takashima S: Catecholamine neurons alteration in the brainstem of sudden infant death syndrome victims. *Pediatrics* 101:285-288, 1998.
- 2) Obonai T, Takashima S: In utero brain lesions in SIDS. *Pediatr Neurol* 19:23-25, 1998.
- 3) Obonai T, Asanuma M, Mizuta R, Horie H, Tanaka J, Takashima S: Evidence of brain ischemia in early neonatal sudden death syndrome. *Neuropediatrics* 38: 145-148, 1997.

2. 学会発表

- 1) 高嶋幸男：SIDSの脳病理
第5回法医病理夏期セミナー，
神戸，7.29，1998

- 2) Obonai T, Fukumizu M, Takashima S: Monoaminergic system changes in the brainstem of SIDS victims. 8th International Child Neurology Congress, Ljubljana, Slovenia, Sep. 14, 1998
- 3) 小沢愉理，小保内俊雅，山南貞夫，木村正彦，戸苅 創，高嶋幸男：乳幼児突然死症候群（SIDS）の橋におけるミクログリアの発達とアストログリオーシスとの関係．第40回日本小児神経学会，横浜，6.5，1998
- 4) 小沢愉理，小保内俊雅，岡戸信夫，高嶋幸男：延髄における5-HT_{2A}R (5-Hydroxytryptamine 2 A receptor)の正常発達、および乳幼児突然死症候群（SIDS）における発現．第43回日本未熟児新生児学会，東京，11.17，1998.
- 5) 小沢愉理，小保内俊雅，斎藤義朗，中村俊彦，山南貞夫，安原正博，岡戸信夫，高嶋幸男：乳幼児突然死症候群（SIDS）の脳幹におけるセロトニンレセプターに関する検討．第5回日本乳幼児突然死症候群（SIDS）研究会，千里，2.11，1999