

平成30年6月21日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19630

研究課題名(和文) プラダー・ウィリー症候群の行動異常の発症機序の解明と治療法の確立

研究課題名(英文) Management and treatment for the behavioral symptom of Prader-Willi syndrome

研究代表者

綾部 匡之 (Ayabe, Tadayuki)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・生体防御系内科部・研究員

研究者番号：80566555

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：プラダー・ウィリー症候群は年齢とともに臨床上的問題点が大きく異なるという特徴がある。

本研究ではまず思春期以降に好発する日中過眠に注目し、その病態が髄液オレキシン濃度の低下による覚醒維持困難であることを明らかにした。

次に糖尿病を合併したものに対してSGLT阻害薬の効果を検討した。短期的には血糖コントロールの改善を得られるが、長期的に良好な血糖コントロールを維持することは難しいことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：People with Prader-Willi syndrome have clinical problems which are greatly different with age.

In this study, we first focused on excessive daytime sleepiness (EDS) deprived after adolescence, and clarified that the clinical condition is difficult to maintain arousal due to reduction in cerebrospinal fluid orexin level.

Next, we examined the effect of SGLT inhibitors on those with diabetes mellitus. Although improvement of glycemic control can be obtained in the short term, it is difficult to maintain good glycemic control in the long term.

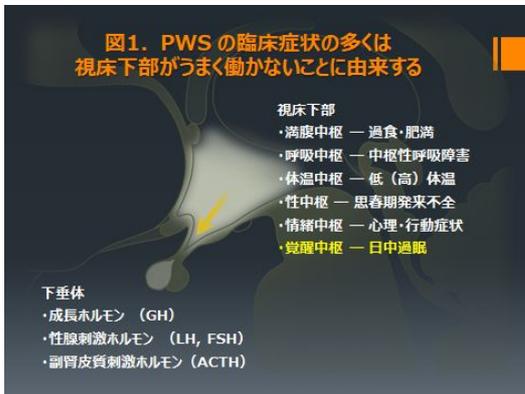
研究分野：糖尿病、小児内分泌

キーワード：プラダー・ウィリー症候群 日中過眠 オレキシン 糖尿病 SGLT2阻害薬

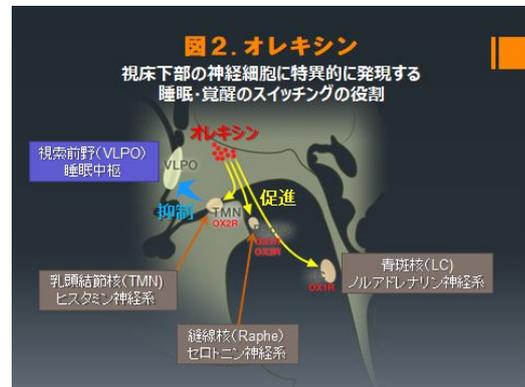
1. 研究開始当初の背景

プラダー・ウィリ症候群 (PWS) は、染色体 15q11-q13 領域の異常により発症する遺伝性疾患であり、視床下部の機能低下に起因する様々な症状を呈する¹⁾。過食、高度肥満を特徴とし、こだわりが強い、パニックをきたしやすい、反社会的逸脱行動など PWS 特有の心理・行動症状を有するためにトラブルを来すことも多い。

行動異常をはじめとした、PWS の多くの臨床症状は視床下部の機能異常によると考えられているが (図 1)、詳細はいまだ明らかとはなっていない。



また、PWS 児(者)は、日中過眠を呈することが多いが、その発症機序は閉塞性睡眠時無呼吸 (OSAS) だけでは説明がつかないことが知られており²⁾、日中過眠も視床下部の機能異常によるものと考えられている。オレキシン (orexin = hypocretin) は視床下部のニューロペプチドであり、ナルコレプシーなど睡眠障害患者では髄液オレキシン濃度が低値を示すことが知られている^{3, 4)}。オレキシン神経は、視床下部でノルアドレナリンやヒスタミンの起始核に投射しており、それらを賦活的にコントロールし、覚醒を維持するために働くと考えられる (図 2)。一部の PWS 者で、ナルコレプシー類似の症状を呈することが報告されており^{5, 6)}、また、Nevsimalova らが⁷⁾、PWS 児(者) 4 名中 3 名で髄液オレキシン濃度の低下を認めたと報告しているが、その後の追試は行われていない。



2. 研究の目的

本研究の目的は、日本人 PWS 者における髄液オレキシン濃度の低下と、さらに日中過眠の重症度との関連の有無を明らかにすることである。

3. 研究の方法

獨協医科大学越谷病院 (現:獨協医科大学埼玉医療センター) に通院中で、かつ、腰椎穿刺と髄液採取についての文書同意を得た 10 歳以上の PWS 児(者) 12 名(男性 9 名、女性 3 名) を対象とした。対象のエプワース眠気尺度^{8, 9)} (日中過眠の客観的スケール。24 点満点中 11 点以上で、病的日中過眠と定義される) の中央値は 10.0 点、IQR は 3.3-13.8 点であり、病的日中過眠の定義を満たすものは 12 名中 6 名だった。

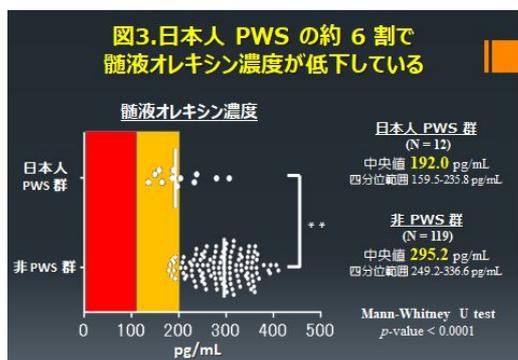
事前に血液検査で凝固系検査に異常がないこと、腰部 X 線検査で側弯症の有無、皮膚から腰椎までの距離を測定した上で、12 時から 14 時の間に(昼食摂取、午睡前)、局所麻酔下に腰椎穿刺と髄液採取を実施し、対象の髄液中のオレキシン濃度の測定を行った。髄液オレキシン濃度の測定には、125-I radioimmunoassay kitsを用いた³⁾。

次に、対象の髄液オレキシン濃度について、コントロール群 (非 PWS かつ非日中過眠者、年齢体重マッチングなし、N = 119) の髄液オレキシン濃度との間に違いを認めるか否かについて、Mann-Whitney 検定を用いて統計学的に検討した。

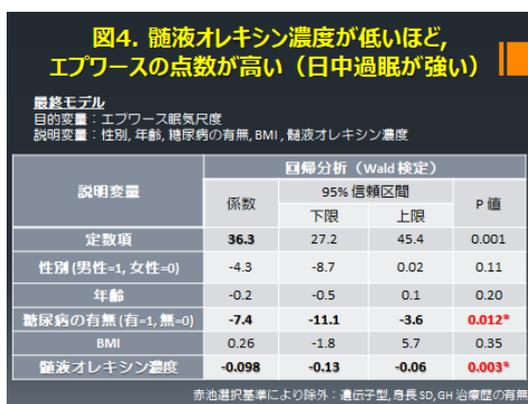
また、髄液オレキシン濃度と日中過眠の重症度との関連を多変量解析で検討した。エプワース眠気尺度の点数を目的変数として、年齢、性別、遺伝子型、身長 SD、BMI、糖尿病合併の有無、髄液オレキシン濃度を説明変数とした重回帰モデルを構築した。すべての説明変数を加えて、ステップワイズ法により変数を選択した。選択基準は赤池選択基準 (AIC) を用いた。最終モデルに対して、Wald 検定を用いて回帰係数と p 値を検討した。すべての統計解析には、EZ^R10) を使用し、有意水準を 0.05 と設定した。

4. 研究成果

髄液オレキシン濃度の測定結果を図 3 に示す。PWS 児(者) 12 名の髄液オレキシン濃度の中央値は 192.0 pg/mL, IQR は 159.5-235.8 pg/mL だった。コントロール群 119 名の髄液オレキシン濃度の中央値 295.2 pg/mL, IQR 249.2-336.6 pg/mL と比較して有意に低値だった (Mann-Whitney 検定; p -value < 0.0001)。Mignot らの示した髄液オレキシン濃度の基準値¹¹⁾ (正常値 ≥ 200 pg/mL, 中間値 110-200 pg/mL, 低値 ≤ 110 pg/mL) と比較しても、対象 12 名中 7 名 (58%) が正常値を下回っていた。



またエプワース眠気尺度を目的変数とした最終モデルにおける解析結果を図 4 に示す。Wald 検定では、髄液オレキシン濃度は有意にエプワース眠気尺度を説明することを見出した (回帰係数 -0.098、 p -value = 0.003)。



以上より、PWS 児(者)の髄液オレキシン濃度とエプワース眠気尺度との間に有意な負の相関があることを見出した。すなわち、PWS 児(者)において、髄液オレキシン濃度が低いほど、日中過眠が重症化することを見出した。この結果は、PWS の日中過眠が閉塞性睡眠時無呼吸だけが原因ではなく、PWS の本態である視床下部機能の異常、特に、オレキシン機能の異常によるものであるという結論を補強するものである。

さらに、今回の検討では、糖尿病合併の有無と日中過眠の重症度との間に有意な関連を認めた。この理由については明らかではないが、オレキシンネットワークは複雑で、グルカゴン分泌¹²⁾や糖新生¹³⁾にも影響することが報告されており、オレキシン機能低下が PWS 児(者)における糖代謝や糖尿病発症機序に関与している可能性も否定できない。PWS の日中過眠は学童期頃から出現増悪し、思春期年齢以降プラトーに達することが報告されているが²⁾、今回の検討では、年齢とエプワース眠気尺度との間に有意な関連を認めなかった。

また、PWS 児(者)が、どのような機序で視床下部オレキシン機能の異常を呈するかは明らかではない。ナルコレプシーでは髄液オレキシン濃度の低下を認めることが知られているが、PWS 児(者)ではナルコレプシー患者と異なり、視床下部のオレキシン産生神経の脱落を認めないことが報告されている¹⁴⁾。今後、PWS 児のオレキシン機能低下の発症機

序の解明が待たれる。また、海外においては、PWS の日中過眠に対してナルコレプシー治療薬である Modafinil が有効だったとする報告がある¹⁵⁾。Modafinil の作用機序は十分に解明されていないが、オレキシン神経系の下位にあたるヒスタミン神経系の活性化を介して睡眠中枢を抑制すると考えられており、オレキシン機能低下を補完する作用を有すると考えられる。よって、本研究は、PWS の日中過眠に対する Modafinil の有効性を支持するものである。ただし、本邦においては、Modafinil の投薬に関して厳格な基準（髄液オレキシン濃度 110 pg/mL などナルコレプシーの診断基準を満たすこと、または CPAP 療法を行っても 3か月以上日中過眠が持続すること [反復睡眠潜時検査などの客観的指標での確認が必要]）があること、日中過眠以外の症状（特有の心理・行動症状など）に対して効果的に働くのか否かが明らかではないことに対する注意が必要である。

本研究の成果により、PWS 児（者）の日中過眠は、視床下部のオレキシン機能の低下による覚醒維持の困難という PWS 特有の臨床症状であることが示唆された。PWS 児（者）は、授業中・就労中問わず寝てしまうために、さぼっているなどと周囲に誤解され、トラブルとなることが少なくない。PWS 児（者）に関わる医療者やご家族には、日中過眠が PWS の症状であることを学校や通所施設に理解してもらうこと、お昼寝を認めてもらう、お昼寝時間を設けさせてもらうなどの個別の対応をお願いすることが必要となる。

本研究成果を患者会や専門家の勉強会を通じて発信していくことで、PWS 児（者）への理解を深めるとともに、ご家族及び周囲の方々への PWS 児（者）に対する適切な関わり方についての啓蒙活動を行うことが可能となった。

<引用文献>

- 1) 綾部匡之, 他: 日本臨牀別冊新領域別症候群 神経症候群 (第2版) - その他の神経疾患を含めて - 29: 650, 2014.
- 2) Camfferman D et al: Sleep Med Rev 12: 65, 2008.
- 3) Nishino S et al: Ann Neurol 50: 381, 2001.
- 4) Ripley B et al: Neurol 57: 2253, 2001.
- 5) Manni R et al: Clin Neurophysiol 112: 800, 2001.
- 6) Tobias ES et al: Arch Dis Child 87: 170, 2002
- 7) Nevsimalova S et al: Eur J Neurol 12: 70, 2005.
- 8) Johns MW. Sleep 14: 540, 1991.
- 9) Takegami M et al: Sleep Med 10: 556, 2009.
- 10) Kanda Y: Bone Marrow Transplant 48: 452, 2013.
- 11) Mignot E et al: Arch Neurol 59: 1553, 2002.
- 12) Göncz E et al: Endocrinology 149: 1618, 2008.
- 13) Tsuneki H et al: Diabetes 64: 459, 2015.
- 14) Fronczek R et al: J Clin Endocrinol Metab 90: 5466, 2005.
- 15) De Cock VC et al: Am J Med Genet A 155: 1552, 2011.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Mayu Omokawa, Tadayuki Ayabe, Toshiro Nagai, Aya Imanishi, Ayumi Omokawa, Seiji Nishino, Yohei Sagawa, Tetsuo Shimizu, Takashi Kanbayashi. Decline of CSF Orexin (Hypocretin) Levels in Prader-Willi Syndrome. American Journal of Medical Genetics part A. 170: 1181-1186, 2016. doi: 10.1002/ajmg.a.37542.

綾部匡之, 永井敏郎. プラダー・ウィリ症候群をもつ子ども達への関わり方. 小児保健研究 日本小児医事出版社 75: 312-317, 2016

[学会発表](計7件)

綾部匡之, 大戸佑二, 村上信行, 永井敏郎. 糖尿病を合併したプラダー・ウィリ症候群患者に対するトホグリフロジンの長期使用経験. 第60回日本糖尿病学会年次学術集会. 2017年5月18-20日, 名古屋.

綾部匡之. 招待講演「糖尿病管理のコツ」 Meet The Specialists Prader-Willi syndrome. 2016年9月25日. 東京.

Ayabe T, Omokawa M, Oto Y, Fukami M, Murakami N, Kanbayashi T, Nagai T. Reduced cerebrospinal fluid orexin in Prader-Willi syndrome patients with excessive daytime sleepiness. 2016 International Prader-Willi Syndrome Organisation Conference, July 21-22, Toronto, Canada, 2016.

綾部匡之. シンポジウム講演「小児・思春期糖尿病治療のさらなる課題：プラダー・ウィリ症候群に伴う糖尿病の管理のコツ」 第22回日本小児・思春期糖尿病研究会年次学術集会. 2016年7月10日. 大阪.

綾部匡之, 大戸佑二, 村上信行, 松原知代, 永井敏郎. プラダー・ウィリ症候群患者の日中過眠は視床下部のオレキシン機能低下が原因である. 第119回日本小児科学会学術集会. 2016年5月13-15日, 札幌.

綾部匡之. Hot Topic 講演「日中過眠とオレキシン」 Meet The Specialists Prader-Willi syndrome. 2015年9月13日. 東京.

綾部匡之, 面川真由, 大戸佑二, 村上信行, 神林崇, 永井敏郎. 髄液オレキシン低値は、プラダー・ウィリ症候群患者の日中過眠の要因か? 第49回日本小児内分泌学会学術集会. 2015年10月8-10日, 東京.

[図書](計0件)

[産業財産権] 該当なし

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

患者会招待講演「プラダー・ウィリ症候群とお昼寝の話」 第10回 PWS もこもこの会. 2015年12月19日. 大阪.

6. 研究組織

(1)研究代表者

綾部 匡之 (AYABE, Tadayuki)

国立成育医療研究センター・生体防御系内科部・研究員

研究者番号: 80566555

(2)研究分担者 該当なし

(3)連携研究者

永井 敏郎 (NAGAI Toshiro)

東埼玉中川の郷療育センター・小児科・医師
研究者番号: -

井原 裕 (IHARA Hiroshi)

獨協医科大学埼玉医療センター・精神科・教授

研究者番号: -

神林 崇 (KANBAYASHI Takashi)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号: 50323150

面川 真由 (OMOKAWA Mayu)

秋田大学・医学部・医員

研究者番号: -

(4)研究協力者 該当なし