

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10171

研究課題名(和文)先天性中枢性低換気症候群の病態解明：治療成績の改善を目指して

研究課題名(英文) Towards a treatment for congenital central hypoventilation syndrome based on the pathophysiology

研究代表者

佐々木 綾子 (Sasaki, Ayako)

山形大学・医学部・准教授

研究者番号：60333960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：先天性中枢性低換気症候群は呼吸調節と自律神経系が障害される疾患で、PHOX2B遺伝子変異が病因である。401例に対してPHOX2B遺伝子変異の有無を検索し、変異を認めた151例では変異型と表現型、発達予後を検討し、さらにより良い呼吸管理法を検討した。ポリアラニン伸長が長い変異と非ポリアラニン伸長の症例は重症であり、合併症を多く認めた。発達予後の検討では約30%に発達遅滞を認めたが、日齢0から人工呼吸管理を行った症例で発達は良好であった。変異を認めなかった250症例では2つの別候補遺伝子を検索したが変異を認めなかった。遺伝子診断を行い安全な早期人工呼吸管理が重要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本における先天性中枢性低換気症候群の遺伝子型と表現型の関係を検討し発表することで、疾患の認知度を向上させることで、早期診断につながるようになると考えられる。さらに人工呼吸管理法と発達の関連を検討ことにより、患者のよりよいQuality of lifeに貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Congenital central hypoventilation syndrome is characterized by failure of the automatic control of breathing during sleep and impaired autonomic nervous system. We studied PHOX2B in 401 cases showing respiratory symptoms and detected disease-causing mutations in 151 cases.

We analyzed genotype-phenotype relationship and developmental prognosis in 151 cases. The patients carrying long PARMs or most NPARMs presented with severe phenotype. We found mental retardation in 30% of all patients and no significant difference in their genotypes. And we found a favorable prognosis in the patients who received the ventilation support from day 0. We also analyzed two genes in 250 cases with no PHOX2B mutations. However, we didn't find any mutation. It is very important to promptly make a diagnosis by molecular analysis and provide appropriate ventilator support.

研究分野：新生児学

キーワード：先天性中枢性低換気症候群 PHOX2B遺伝子 遺伝子診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

先天性中枢性低換気症候群 (Congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) は neurocristopathy (神経堤細胞の分化や移動の異常により生ずる疾患) のひとつであり、呼吸の調節と自律神経系の障害を特徴とする疾患である。特に睡眠中に低換気を来し著明な低酸素血症、高炭酸ガス血症をもたらす。典型的な症例では、新生時期に発症するが、非典型的な症例では乳児期～成人に発症する (late-onset central hypoventilation syndrome: LO-CHS)。また、本症はヒルシュスプルング病や神経芽細胞腫の合併を認めることがあり、2003年、フランスの Amiel ら¹⁾、日本の私達²⁾、米国の Weese-Mayer ら³⁾により、呼吸中枢の形成および RET の発現に關与する *PHOX2B* の遺伝子異常が確認された。2014年までに *PHOX2B* 遺伝子変異が約 1200 症例で報告されている。約 90%の症例では、24～33 個のポリアラニンの伸長変異 (PARM) を、残りには点変異など非ポリアラニンの伸長変異 (NPARM) が確認される。

2015年、私達は *PHOX2B* 遺伝子変異を有する 92 症例 (25PARM 19 例、26～33PARM 67 例、NPARM 6 例) を対象として、疫学および変異型と臨床型について解析した⁴⁾。日本における発症頻度は、148,000 出生に 1 人以上と推定された。25PARM 19 例では、男女比が 3 : 1 と男性が多く、その他の変異では男女差を認めなかった。25PARM では、出生後に発症する症例から LO-CHS、そして未発症のものまで存在し、発症には性を含めた遺伝的および環境因子の關与が考えられた。ヒルシュスプルング病の合併や自律神経系の障害頻度に関しては、ポリアラニンの伸長数が多い症例や NPARM を有する症例が重症であった。25PARM の症例では、ヒルシュスプルング病の合併も認めず、比較的軽症と考えられるが、国内の症例では 19 例中 8 例 (42%) に精神運動発達遅延が認められた。理由として、発症が乳児期以降であったり、睡眠時低換気症状が非典型的で持続しなかったりすることから、診断および適切な治療が遅延することなどが考えられた。

2. 研究の目的

私達は、国内のほぼ全例の遺伝子診断を施行している。早期診断・早期治療に有用であるが、睡眠時低換気を呈する約半数では、*PHOX2B* の遺伝子変異を確認できない。また、診断された症例において、欧米の報告に比し、精神運動発達遅延を呈する症例が多い。症例数を蓄積し、さらに遺伝子型と臨床型の関係を詳細に解析し、予後の決定因子を明らかにするとともに、安全でよりよい呼吸管理法の確立を目的とした。さらに今回の研究では、*PHOX2B* の遺伝子変異が確認されない症例を対象として、他の候補遺伝子の検索を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

遺伝子診断の提供を継続し症例を蒐集するとともに、既に解析した症例の遺伝子型と臨床型を整理した。合併症、神経学的予後および呼吸管理法について、アンケート調査を行い、予後決定因子を明らかにし、情報をもとに、適切な呼吸管理法の確立を検討した。

PHOX2B 遺伝子変異が検出されず、臨床的には先天性中枢性低換気症候群が疑われる症例を対象とし、保管してあるゲノム DNA を用いて報告されている別の候補遺伝子の検索を行った。

4. 研究成果

研究開始時の 2003 年から 2020 年までに臨床的に CCHS が疑われた 401 例を対象とし、PHOX2B 遺伝子変異の有無や、遺伝子型と臨床症状について検討した。401 例中遺伝子変異を認められたのは 151 例で、PARM は 137 例、NPARM は 14 例であった。PARM の内訳は 25PARM が 27 例、26PARM が 36 例、27PARM が 57 例、28PARM が 1 例、30PARM が 4 例、31PARM が 3 例、32PARM が 4 例、33PARM が 5 例であった。欧米の報告と同様に一番多い変異は 27PARM であった。本邦では 24PARM と 29PARM は検出されなかった。25PARM では成人発症（58 歳）も 1 例認めた。さらに父が 27PARM を有する CCHS の患者で、その児にも 27PARM を検出した。このことより次世代への遺伝が確認された。残り 250 例は遺伝子変異を認めなかった。

遺伝子変異を有する 151 例では 25PARM の 27 例中 12 例は乳児期以降に無呼吸・低換気を発症し、他の 15 例は新生児期に発症していた。25PARM 以外の PARM 及び NPARM の 124 例での無呼吸・低換気は全例新生児期に発症していた。全体で無呼吸発作および低換気は 148 例（98%）、高炭酸ガス血症 119 例（79%）、ヒルシュスブルング病およびヒルシュスブルング病類縁疾患 49 例（32%）腹部膨満・便秘 23 例（15%）、胃食道逆流症 4 例（3%）、神経堤細胞由来腫瘍 3 例（2%）、徐脈・頻脈・不整脈等 23 例（15%）、体温調節障害 2 例（1.3%）、瞳孔異常 6 例（4%）であった。各遺伝子型別の詳細については表 1 に記載した。

	症例数 (例)	無呼吸・低換気	高炭酸ガス血症	ヒルシュスブルング病・ ヒルシュスブルング病類縁 疾患	腹部膨満・ 便秘	胃食道逆流症	神経堤細胞由来腫瘍	徐脈・不整脈・ 肺高血圧	体温調節障害	瞳孔異常
25PARM	27	25	22	0	1	0	0	3	0	0
26PARM	36	35	29	5	5	1	0	7	0	0
27PARM	57	57	46	24	12	2	0	10	0	0
28PARM	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
30PARM	4	4	3	3	1	0	0	0	0	0
31PARM	3	3	1	2	1	0	0	0	0	0
32PARM	4	4	4	2	1	0	0	1	0	2
33PARM	5	5	3	2	0	0	0	1	0	1
NAPRM	14	14	11	10	2	1	0	1	2	3
計	151	148(98%)	119(79%)	49(32%)	23(15%)	4(3%)	3(2%)	23(15%)	2(1.3%)	6(4%)
遺伝子変異なし	250	208(83%)	113(45%)	5(2%)	12(5%)	15(6%)	0	23(9%)	9(4%)	0

表1 遺伝子型と表現型

合併症ではヒルシュスブルング病及びヒルシュスブルング病類縁疾患は 26 以上の PARM と NPARM に認められ、25PARM では認められなかった。腹部膨満は 25PARM にも 1 例認められた。神経堤由来細胞腫瘍は NPARM にのみ認められた。徐脈・不整脈は 26 以上の PARM や NPARM 以外に 25PARM にも認められ、3 例中 2 例は頻脈であり、1 例では洞性徐脈が成人になってから顕在化した。体温調節異常は NPARM で、瞳孔異常は 32 以上の PARM と NPARM に認められた。伸長数が多い PARM と NPARM に合併症は多く認められた。

さらに遺伝子変異を検出した 83 例に対して、呼吸管理法と発達予後につきアンケートを行い報告した⁵⁾。発達遅滞は約 30%に認め、遺伝子型との関連は認めなかった

	症例数	非侵襲的呼吸管理症例	発達正常 (DQ ≥ 85)	発達境界 (DQ 70-84)	発達遅滞 (DQ < 70)	発達不明
25PARM	19	12 (63%)	6 (32%)	3 (16%)	8 (42%)	2 (10%)
26PARM	24	6 (25%)	11 (46%)	5 (21%)	5 (21%)	3 (12%)
≥27PARM	35	7 (20%)	10 (29%)	5 (14%)	9 (26%)	11 (31%)
NPARM	5	1 (20%)	1 (20%)	0 (0%)	2 (40%)	2 (40%)
計	83	26 (31%)	28 (34%)	13 (15%)	24 (29%)	18 (22%)

表2 遺伝子型と発達予後

(表 2). 本症では、早期の気管切開下の呼吸管理が推奨されているが、切開の有無および切開時期と発達予後との関連は認めなかった。しかし、日齢 0 から呼吸管理された症例では、正常発達がよく認められ、時期を逸せず人工呼吸管理を行うことが重要と考えられた(表 3)。

遺伝子変異を検出しなかった 250 例では無呼吸発作および低換気は 208 例 (83%)、高炭酸ガス血症は 113 例 (45%)、ヒル

呼吸管理開始時期		発達正常 (DQ ≥ 85)	発達境界 (DQ 70-84)	発達遅滞 (DQ < 70)	p
日齢0	36例	21 (58%)	9 (25%)	6 (17%)	p=0.015
日齢1以降	21例	6 (29%)	4 (19%)	11 (52%)	

表3 呼吸管理時期と発達予後

シユスブルング病およびヒルシユスブルング病類縁疾患 5 例 (2%)、腹部膨満と便秘 12 例 (5%)、胃食道逆流症 15 例 (6%)、徐脈・頻脈・不整脈等 23 例 (9%)、体温調節障害 9 例 (4%)であった(表 1)。

遺伝子変異を検出しなかった症例で別疾患と診断された症例は 40 症例であり、内訳は感染症 20 例、ROHHAD 症候群 6 例、染色体異常 2 例、アーノルドキアリ奇形 (型) 2 例、Warenberg 症候群 1 例、Miller-Dieker 症候群 1 例、Dandy Walker 症候群 1 例、Rett 症候群 1 例、骨形成不全症 型 1 例、脳腫瘍 1 例、ミトコンドリア脳症 1 例、ALTE 1 例、先天性ミオパチー 1 例、多発奇形 1 例であった。それ以外の診断名は不明であり、原因も不明であった。

PHOX2B 遺伝子変異を認めなかった症例のうち、突然死や呼吸障害の家族歴があった 9 症例と成人発症患者 18 例を対象に、これまでに CCHS の原因の可能性があると報告された、*MYO11*、*LBX1* の遺伝子変異の有無を検索したが、遺伝子変異は認められなかった。

検査依頼件数の約 60%に遺伝子変異を検出しなかった理由としては、以前は CCHS の認知度が低く、鑑別診断に上がらなかったが、遺伝子診断ができるようになったことにより認知度が上昇し、疑わしい時点で検査の申し込みがなされていると考えられた。遺伝子変異を認めた症例と検出しなかった症例を比較すると、検出された症例では無呼吸・低換気の症状とともに高炭酸ガス血症が高頻度で認められた。CCHS を鑑別するために有用な所見であると考えられた。

また、近年、横隔膜活動電位測定による呼吸管理ができる人工呼吸器が発売されており、横隔膜活動電位を感知することにより呼吸中枢のモニタリングを行うことが可能となっている。CCHS では主に睡眠時に低下することが予測され、実際に遺伝子変異を認めた CCHS 症例でも 3 例で施行されており、全例横隔膜電位が低下していた。今後、CCHS を疑う一つの検査法として使用されることが期待される。

遺伝子診断は早期診断に有用であり、CCHS が疑われた症例においては、気管挿管のもと呼吸管理を開始するとともに遺伝子解析を進め、診断後は速やかに気管切開を施行し、SIMV/IMV による人工呼吸管理を施行することが重要である。

<引用文献>

- 1) Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 33:2003; 459-461.
- 2) Sasaki A, Kanai M, Kijima K, et al. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 114:2003; 22-26.
- 3) Weeze-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2B*. *Am J Med Genet A* 123:2003; 267-278.
- 4) Shimokaze T, Sasaki A, Meguro T, et al. Genotype-phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 60:2015; 473-477.
- 5) 佐々木綾子, 三井哲夫, 早坂清. 日本における先天性中枢性低換気症候群の発達予後. *日本小児呼吸器学会誌*. 29(2) 2018, 146-152,

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sasaki A, Kisikawa Y, Imaji R, Fukushima Y, Nakamura Y, Nishimura Y, Yamada M, Mino Y, Mitsui T, Hayasaka K.	4. 巻 61
2. 論文標題 Novel PHOX2B mutation in congenital central hypoventilation syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr International	6. 最初と最後の頁 393-396
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.13812. Epub	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sasaki A, Hayasaka K.	4. 巻 54
2. 論文標題 Genetic Diagnosis and Characteristics of CCHS in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Pulmonology	6. 最初と最後の頁 S52-S54
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 藤代定志、大橋 敦、田中裕香、平林雅人、峰 研治、土井 崇、佐々木綾子、金子一成	4. 巻 123
2. 論文標題 Hirschsprung病類縁疾患を合併した先天性中枢性低換気症候群の新生児例と本邦既報例の比較検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本小児科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1248-1254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miura Yuichiro, Watanabe Tatsuya, Uchida Toshihiko, Nawa Tatsuro, Endo Naobumi, Fukuzawa Taichi, Ohkubo Ryuji, Takeyama Junji, Sasaki Ayako, Hayasaka Kiyoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 A novel PHOX2B gene mutation in an extremely low birth weight infant with congenital central hypoventilation syndrome and variant Hirschsprung's disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejmg.2018.09.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 佐々木綾子, 三井哲夫, 早坂清	4. 巻 29
2. 論文標題 日本における先天性中枢性低換気症候群の発達予後	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本小児呼吸器学会雑誌	6. 最初と最後の頁 146-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 兵頭勇紀, 竹内章人, 山田洋輔, 長谷川久弥, 佐々木綾子, 早坂清, 森本大作, 玉井圭, 森茂弘, 中村和恵, 中村信, 影山操	4. 巻 30
2. 論文標題 先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) を合併したmacrocephaly capillary malformation (M-CM) 症候群の1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本新生児成育医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 73-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hino Aoi, Terada Jiro, Kasai Hajime, Shojima Hikaru, Ohgino Keiko, Sasaki Ayako, Hayasaka Kiyoshi, Tatsumi Koichiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Adult cases of late-onset congenital central hypoventilation syndrome and paired-like homeobox 2B-mutation carriers: an additional case report and pooled analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 1891-1900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5664/jcsm.8732	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田恵, 大森さゆ, 山田洋輔, 長谷川久弥, 佐々木綾子, 早坂清, 佐藤清二	4. 巻 124
2. 論文標題 呼吸生理学的に軽症と診断した先天性中枢性肺胞低換気症候群 非ポリアラニン伸長変異	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本小児科学会誌	6. 最初と最後の頁 1509-1513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐々木綾子、早坂清	4. 巻 71
2. 論文標題 【難病研究の進歩】呼吸器 先天性中枢性低換気症候群	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 454-455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Ayako Sasaki, Kiyoshi Hayasaka.
2. 発表標題 Genetic Diagnosis and Characteristics of Congenital Central Hypoventilation Syndrome in Japan
3. 学会等名 CIPP (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森美妃, 加藤宏章, 阿南春分, 上野繁, 池田朋子, 阿部恵美子, 近藤裕司, 越智博, 依岡壮一郎, 海老原知博 井上博晴, 長友太郎, 穠吉眞之介, 佐々木綾子
2. 発表標題 出生後に遺伝子検査にて中枢性低換気症候群と診断された羊水過多症の1例
3. 学会等名 第54回日本周産期・新生児医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木綾子
2. 発表標題 日本における先天性中枢性低換気症候群の発達予後について.
3. 学会等名 第62回日本新生児成育医学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木綾子
2. 発表標題 CCHSにおける遺伝子診断・症状・合併症
3. 学会等名 第30回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	早坂 清 (Hayasaka Kiyoshi) (20142961)	山形大学・医学部・名誉教授 (11501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------