

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07736

研究課題名(和文) 小児閉塞性睡眠時無呼吸症候群の脳発達への影響の解明

研究課題名(英文) Obstructive apnea leads neuronal injury.

研究代表者

毛利 育子 (MOHRI, IKUKO)

大阪大学・大学院連合小児発達学研究所・准教授

研究者番号：70399351

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠時無呼吸症候群(OSA)は小児では学業の低下、多動衝動性などの問題行動を引き起こす。本研究では21日齢の幼若マウスを14日間、OSAのモデルである慢性間欠性低酸素(CIH)暴露させ、脳の形態変化を調べた。結果、免疫組織染色ではCIHマウスでは大脳皮質においてリポカリン型プロスタグランジンD合成酵素(PGDS)陽性ニューロンの増加、および造血器型PGDS陽性マイクログリアの増加を認めた。また、CIHマウスでは運動野と海馬においてスパインの数が有意に増加していた。これらのことから、CIHは神経炎症および神経細胞障害を引き起こし、神経ネットワークにも変化を引き起こすことが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児OSAは子供の2-4%に見られるとされ、学業低下、注意欠如多動症症状などを引き起こすなど、子供の脳発達に大きな影響を及ぼすため、早期発見、早期治療が必要であると考えられる。しかしながら、日本の医療現場ではアデノイド扁桃は成長するに従い相対的に縮小するため、治療不要とされることが多い。本研究ではOSAモデルマウスを用い、慢性間欠的低酸素が神経障害および神経ネットワークへの影響を生じることを明らかにし、小児OSAの早期発見、早期治療に科学的根拠を与えたことの意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disease in children. OSA may cause decline in academic performance and may elicit attention deficit hyperactive disorders (ADHD)-like symptoms in children. Recently, it was reported that the cortical volume is decreased in patients with OSA. As animal model of OSA, mouse model of chronic intermittent hypoxia (CIH) is developed. We examined the neuropathology of the young mouse exposed to CIH from 21 day old for 14 days. Immunocytochemistry revealed that lipocalin-type prostaglandin D synthase is increased in cortical neurons and hematopoietic prostaglandin D synthase positive-microglia were increased in CIH mice but not in Sham mice. These findings indicate that CIH induced neuroinflammation and neuronal damage. Furthermore, the number of spines of dendrite in motor cortex and hippocampus was significantly increased in CIH mouse than that of sham mouse. This results may indicate CIH leads changes in neural networks.

研究分野：神経科学

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸症候群 小児 神経障害 神経炎症 多動 自閉症

1. 研究開始当初の背景

睡眠時無呼吸症候群 (OSA) は成人で日中の居眠りを引き起こすことなどから社会問題になった疾患であり、日中の眠気だけでなく、認知機能障害 (Considine CM et al., 2018) や鬱とも関連する (Schröder & O'Hara, 2005)。小児においても頻度の高い疾患であり、小児 OSA は子供の 2 - 4% に見られるとされている。小児 OSA は成人 OSA と異なり学業の低下 (Gozal et al., 2002) や、多動衝動性、注意持続の障害を引き起こす (Sowell et al., 2003) ことが知られているが、我々は OSA を治療することにより、問題行動が軽減することも報告している (Murata et al., 2017)。また、発達障害を持つ児では OSA の合併が多いことを報告している (Hirata et al., 2016)。

近年、OSA 患者では大脳皮質体積が減少していること (Joo et al., Sleep 2017)、また、OSA 動物モデルである慢性間欠性低酸素 (chronic intermittent hypoxia: CIH) 暴露動物が作成され、前頭葉および海馬神経のアポトーシスやオリゴデンドロサイトのアポトーシスが報告されている (Zang et al., 2009)。また、CIH ラットでは脳内リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) が増加していることが報告された (Shan et al., 2017)。リポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) はプロスタグランジン D₂ (PGD₂) を合成する酵素機能と脂溶性低分子物質 (レチノイド、甲状腺ホルモン等) に結合し輸送するリポカリン機能を持つ特異な蛋白である。PGD₂ は血管透過性亢進や血小板凝集抑制作用をもつ強力な炎症メディエータであると同時に、脳内では睡眠誘発作用をもつ (Urade & Hayaishi, 2011)。申請者らは中枢神経系では L-PGDS が髄膜とオリゴデンドロサイト (OLD) に発現することを報告 (Beuckmann et al. J Comp Neurol. 2000) した。先天性脱髄疾患クラッペ病のモデルマウス twitcher (*GALC^{twi/twi}*) では OLD がアポトーシスすることで脱髄が進行するが (Taniike et al., 1999)、脱髄の進行に伴い OLD における L-PGDS 発現が増強すること、L-PGDS の発現が多い場所では脱髄が軽度であること、さらに、L-PGDS を欠損させた twitcher では脱髄が増悪するだけでなく、通常の twitcher ではみられないニューロンのアポトーシスを引き起こすことを見出した (Taniike et al., 2002)。我々は L-PGDS はヒト多発性硬化症 (Shimono-Kagitani et al., 2006) の OLD でも発現することも確認している。また、Tay-Sachs 病、Sandhoff 病、GM₁ gangliosidosis、Niemann-Pick type C などの神経変性疾患モデルマウスのニューロンに L-PGDS が発現していること (Mohri et al., 2006) 新生児突然死症候群剖検脳でも脳幹のニューロンに L-PGDS が強発現していることを見出している。新生児低酸素性虚血性脳症のモデルである幼若マウス脳虚血モデルでは、受傷後 1 時間で脳壊死の周辺の神経細胞に L-PGDS が発現することも見出している (Taniguchi et al., 2007)。これらのことから、申請者らは L-PGDS は虚血など細胞障害性ストレス時に発現し、細胞保護作用をもつと考えている。

このようなデータから、小児期 OSA は神経障害を引き起こし、脳の発達を阻害する疾患である可能性が考えられる。

本研究で我々は、幼若時からの OSA モデルである幼若マウス CIH 暴露における神経細胞障害を明らかにし、小児 OSA の早期発見・早期治療にたいする科学的根拠を明らかにする。

2．研究の目的

本研究で我々は、小児 OSA モデルとして幼若マウスの CIH 暴露における神経細胞障害を明らかにし、小児 OSA の早期発見・早期治療に対する科学的根拠を明らかにする。

3．研究の方法

C57BL/6J マウスを明期 12 時間：暗期 12 時間の環境下で飼育し、CIH の条件は 1 日 6 時間とする。CHI はガスコントロールシステム(セブンスプランニング製) を使用し、3 分間毎に O₂ 濃度 21% から 5% に変化させる。小児 OSA モデルとして日齢 21 のマウスを母マウスと一緒に 14 日間 CIH 暴露する。CHI 暴露後、深麻酔下にて断頭し脳をサンプリングし、前頭葉、一次運動野、海馬、小脳で L-PGDS の発現を免疫染色にて調べ、sham マウスと比較する。また、神経炎症が生じているかを調べるためマイクログリアのマーカーである造血器型プロスタグランジン D 合成酵素 (HPGDS) の抗体で免疫染色する。さらに、ゴルジ染色を行い、大脳皮質の spine 数を測定する。

4．研究成果

免疫組織染色では CIH マウスでは Sham マウスに比し、大脳皮質において L-PGDS 陽性ニューロンの増加を認めた。また、HPGDS 陽性マイクログリアの増加を認めた。また、スパインの数を調べたところ、CIH マウスでは運動野と海馬において、スパインの数が有意に増加していた。L-PGDS は神経障害時に急性期に発現し (Taniguchi et al., 2007)、HPGDS は活動型マイクログリアに発現する (Mohri et al. 2006) ことから、CIH は神経細胞障害および神経炎症を引き起こし、神経ネットワークにも変化を引き起こすことが考えられた。これらのことから小児 OSA は神経炎症および神経障害を引き起こす可能性があるため早期に発見し治療すべきであることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 1.永谷 文代, 松崎 順子, 諏訪 絵里子, 上西 裕之, 谷池 雅子, 毛利 育子	4. 巻 92
2. 論文標題 教師記入式実行機能行動評定尺度の小学生に対する信頼性及び妥当性の検証	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 心理学研究	6. 最初と最後の頁 554-563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4992/jjpsy.92.20226	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ping Su, Masako Taniike, Yuko Ohno, Ikuko Mohri.	4. 巻 51
2. 論文標題 Psychometric Properties and Population Based Distributions of the Scores of a Chinese Version of the Japanese Sleep Questionnaire for Tibetan Preschoolers In Qinghai Province	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Brain Science	6. 最初と最後の頁 5-25
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 Kuribayashi-Yuge A, Kato Y, Ueda I, Nittono H, Taniike M, Mohri I.	4. 巻 50
2. 論文標題 Speech perception ability and language perception ability in Japanese children with persistent functional articulation disorder.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Brain Science	6. 最初と最後の頁 31-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20821/jbs.50.0_31	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nanako Matsumura, Haruo Fujino, Tomoka Yamamoto, Yuki Tanida, Atsuko Ishii, Aika Tatsumi, Mariko Nakanishi, Masaya Tachibana, Ikuko Mohri, Hiroko Okuno.	4. 巻 19
2. 論文標題 Effectiveness of a Parent Training Programme for Parents of Adolescents with Autism Spectrum Disorders: Aiming to Improve Daily Living skills.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 2363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph19042363.	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 Junko Matsuzaki, Kuriko Kagitani-Shimono, Sho Aoki, Ryuzo Hanaie, Yoko Kato, Mariko Nakanishi, Aika Tatsumi, Koji Tominaga, Tomoka Yamamoto, Yukie Nagai, Ikuko Mohri, Masako Taniike	4. 巻 44
2. 論文標題 Abnormal cortical responses elicited by audiovisual movies in patients with autism spectrum disorder with atypical sensory behavior: A magnetoencephalographic study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 81-94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2021.08.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yuki Shiraishi, Masaya Tachibana, Ai Shirota, Ikuko Mohri, Masako Taniike, Takashi Yamashiro, Takafumi Kato	4. 巻 44
2. 論文標題 Relationships between cortical, cardiac, and arousal-motor activities in the genesis of rhythmic masticatory muscle activity across sleep cycles in primary sleep bruxism children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sleep	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) 10.1093/sleep/zsab156	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasuaki Shinomiya, Arika Yoshizaki, Emi Murata, Takashi X Fujisawa, Masako Taniike, Ikuko Mohri	4. 巻 8
2. 論文標題 Sleep and the General Behavior of Infants and Parents during the Closure of Schools as a Result of the COVID-19 Pandemic: Comparison with 2019 Data.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Children (Basel, Switzerland)	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/children8020168	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tomoka Yamamoto, Hiroko Okuno, Aika Tatsumi, Saeko Sakai, Ikuko Mohri, Masako Taniike	4. 巻 12
2. 論文標題 Use of a Sensing Device to Visualizes Group Participation in Social Skills Learning Groups.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in psychiatry	6. 最初と最後の頁 642949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsy.2021.642949	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shinomiya Y, Yoshizaki A, Murata E, Fujisawa TX, Taniike M, Mohri I.	4. 巻 8
2. 論文標題 Sleep and the General Behavior of Infants and Parents during the Closure of Schools as a Result of the COVID-19 Pandemic: Comparison with 2019 Data.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Children	6. 最初と最後の頁 168-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/children8020168.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshizaki A, Mohri I, Yamamoto T, Shirota A, Okada S, Murata E, Hoshino K, Kato-Nishimura K, Matsuzawa S, Kato T, Taniike M.	4. 巻 3
2. 論文標題 An Interactive Smartphone App, Nenne Navi, for Improving Children's Sleep: Pilot Usability Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JMIR Pediatr Parent	6. 最初と最後の頁 e22102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/22102	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada T, Miura Y, Oi M, Akatsuka N, Tanaka K, Tsukidate N, Yamamoto T, Okuno H, Nakanishi M, Taniike M, Mohri I, Laugeson EA.	4. 巻 50
2. 論文標題 Examining the Treatment Efficacy of PEERS in Japan: Improving Social Skills Among Adolescents with Autism Spectrum Disorder.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Autism Dev Disord.	6. 最初と最後の頁 976-997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10803-019-04325-1.	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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 蘇 平, 橘 雅弥, 谷池 雅子, 毛利 育子
2. 発表標題 中国語版「子どもの眠りの質問票」をつかった中国青海省における子どもの睡眠調査
3. 学会等名 第63回 日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 給美, 吉崎 亜里香, 毛利 育子, 谷池 雅子
2. 発表標題 児の睡眠に影響を与える生活習慣の検討
3. 学会等名 第12回 日本臨床睡眠医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 早田 敦子, 奥田 健太, 毛利 育子, 橘 雅弥, 新谷 勇介, 菊池 泰河, 中澤 敬信, 谷池 雅子, 橋本 均.
2. 発表標題 胎児期におけるPGD2シグナル活性化による社会性行動や神経細胞形態への影響
3. 学会等名 第140回日本薬理学会近畿部会
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	豊田 博紀 (Toyoda Hiroki) (00432451)	大阪大学・大学院歯学研究所・准教授 (14401)	
研究分担者	橘 雅弥 (Tachibana Masaya) (10722952)	大阪大学・大学院連合小児発達学研究所・准教授 (14401)	
研究分担者	橋本 均 (Hashimoto Hitoshi) (30240849)	大阪大学・大学院薬学研究所・教授 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	片桐 綾乃 (Katagiri Ayano) (40731899)	大阪大学・大学院歯学研究科・講師 (14401)	
研究分担者	加藤 隆史 (Kato Takafumi) (50367520)	大阪大学・大学院歯学研究科・教授 (14401)	
研究分担者	早田 敦子 (Hayata Atsuko) (70390812)	大阪大学・連合小児発達学研究科・助教 (14401)	

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