

THE LUNG

perspectives

VOL.8NO.2 2000

別刷

株式会社 **メディカルレビュー社**

● 基礎医学とのダイアローグ ●

先天性中枢性低換気症候群と RET 遺伝子の変異

(*Congenital central hypoventilation syndrome and the gene alteration of the RET*)

阪井 哲男 杏林大学医学部第2生化学講師・同 小児科
(*Tetsuo Sakai*)

脇坂 晟 杏林大学医学部第2生化学教授
(*Akira Wakizaka*)

Martin Iriondo Department of Neonatology, Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)

Eugènia Monrós Department of Genetics, Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)

Key words : 先天性中枢性低換気症候群, オンディーヌの呪い, Neurocristopathy, チロシン・キナーゼ(RET), 遺伝子変異

Summary

先天性中枢性低換気症候群は延髄の呼吸中枢の二酸化炭素に対する感受性の低下であり, 神経堤細胞に由来する発生期の異常であることが推測されている。その責任遺伝子として, tyrosine kinase や, endothelin をはじめとする G-protein coupled pathway の関

与が示唆されている。同疾患において, 遺伝子変異の検索例は少数であるが, RET 遺伝子の変異例が3例, endothelin -3遺伝子の異常が1例報告されている。しかし, この病態の成立にはさらに多くの遺伝子やその他の因子の関与が考えられる。

I オンディーヌの呪いの寓話

Ondine の呪いの“Ondine”は, 1933年にフランスの小説家・劇作家である Jean Hippolyte Giraudoux (1882-1944) が劇“Ondine”を上演したことで一般に知られるようになった¹⁾。その劇のもとの話は, ドイツ人の Baron de la Motte Fouque が1811年に出版した寓話“Undine”にある²⁾³⁾。さらにその寓話の起源は中世に遡り, スイス人の医者で哲学者の Theophrastus Bombastus von Hohenheim が紹介した次のような話に由来するものといわ

れている¹⁾⁴⁾。自然界に存在する4つの霊, *syphs*, *salamanders*, *gnomes*, *undines* のうちの1つである Undines (複数)は, 女性の水の精または妖精であり, もともとは魂をもっていなかったが自らに生命を宿すことによって, 人の形と同時に魂も手に入れることができたという。その名はラテン語の *unda* に由来し, 英語の *wave* を意味している。これを題材にした Baron de la Motte Fouque の話では, 水の精 Undine が騎士 Huldbrand と結婚し, 子を身ごもることによって魂を手に入れたという。しかし Huldbrand

の不義により, Undine は彼に呪いをかけ, 死に追いやった後, 自分も元の水に戻ってしまったというのである²⁾³⁾。この話をもとにした Jean Hippolyte Giraudoux の劇には, 騎士 Hans と水の精 Ondine が登場する。Hans に裏切られた Ondine は, Hans に呪いをかけ, 睡眠中に Hans が息をするのを止めて死んでしまうのである¹⁾。このような寓話は, 単なる創作ではなく, 睡眠中に無呼吸を呈して死に至る, という事象が西洋では古くから知られていたことを示していると思われる。疾患としての記載は1962年の

Severinghaus らの睡眠時無呼吸の患者 3 例の報告が最初である⁵⁾。

Ⅱ 先天性中枢性低換気症候群

呼吸中枢の神経支配は複雑であり、脳幹部のさまざまな神経核が関わっている。橋上部の呼吸リズムを司る中枢の支配を受け、肺の機械的受容体や延髄腹側核からの入力があり、頸動脈や大動脈の化学受容体からの入力がある。先天性中枢性低換気症候群 (CCHS) は二酸化炭素血症に対して延髄腹側核の化学受容体の中枢の感受性の低下とされている⁴⁾⁶⁾。呼吸中枢の自動調節の神経支配、とりわけ神経堤細胞 (neural crest cell) に由来する延髄 CO₂ 受容体の感受性の低下に原因があると考えられている⁴⁾⁶⁾。新生児乳児期の呼吸機能検査として occlusion pressure を用

いた中枢性呼吸機能検査がある。これは気管内挿管の状態で気道を一時閉塞し、そのときの気道内圧などを測定するものである。表 1 はわれわれの経験した CCHS の症例での呼吸機能検査の結果を示したものである。P100 は気道閉塞後 100 msec の時点での気道内圧を表し、呼吸中枢からの output を反映している⁷⁾。睡眠時は覚醒時に比べ、P100、MIP とともに著しく低下していることがこの表から明らかである。出生時は無呼吸で発見されることが多く、次第に成長するにつれ睡眠時の無呼吸または低換気へと変化するようである⁸⁾。乳児期には、何かほかのことに夢中になると、覚醒時でも無呼吸をみることがある。

Ⅲ Hirschsprung 病と RET 遺伝子の変異

ここで Hirschsprung 病 (HSCR) について少し触れておきたい。この疾患は消化管粘膜の交感神経節の先天的な欠如により消化管の蠕動運動が起らず、先天性巨大結腸症とも呼ばれる疾患である⁹⁾。この原因は神経堤細胞 (neural crest cell) の集簇・分化・遊走の異常と考えられ、胎生期の早期 (4 週から 12 週の間) の発生異常である¹⁰⁾。この疾患における receptor tyrosine kinase (RET) 遺伝子¹¹⁾ および endothelin-B receptor (EDNRB) 遺伝子¹²⁾ の変異症例に関する報告が多数みられ、両者は責任遺伝子とされている。その他、endothelin-3 (EDN-3) 遺伝子の変異例や¹³⁾、RET のリガンドである

表 1. Occlusion pressure 測定による呼吸機能検査

Awake							
	Preceding Breath		Occluded Breath			Evaluation	
	TI (sec)	VT (ml)	P100 (cmH ₂ O)	MIP (cmH ₂ O)	TI _{occ} (sec)	Ers (cm-H ₂ O/ml)	TI % prolong.
Av.	0.64	25	5.8	24.8	0.78	0.99	21
Sleep							
	Preceding Breath		Occluded Breath			Evaluation	
	TI (sec)	VT (ml)	P100 (cmH ₂ O)	MIP (cmH ₂ O)	TI _{occ} (sec)	Ers (cm-H ₂ O/ml)	TI % prolong.
Av.	1.54	15.4	1.2	5.4	1.24	0.35	-22

TI: Inspiratory time, VT: Tidal volume before occlusion, P100: Occlusion pressure at 100 msec, MIP: Maximum inspiratory pressure, TI_{occ}: Inspiratory time of the occluded breath, Ers: Effective elastance of the respiratory system

glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) 遺伝子¹⁴⁾に関する報告もみられる。また, neurturin (NTN) 遺伝子^{15) 16)}も関連があると考えられている。

IV オンディーヌ・ヒルシュスプルング症候群

以上に述べた2つの病態を合併した、いわゆる Ondine-Hirschsprung syndrome (OHS) と呼ばれる症候群が存在する¹⁷⁾。2つの病態はその起源を神経堤細胞の異常に由来する点で同様な範疇に属するものと考えられ、一般に neurocristopathy と呼ばれる¹⁰⁾。さらに神経原性腫瘍や他の神経堤細胞由来の異常を合併するものも認められる¹⁰⁾。OHS は文献的には30例以上の報告がある^{8) 18)}。実際には遺伝子検索が行われた症例は多くはないと思われるが、遺伝子変異例が今までに4例報告され、RET 遺伝子の変異例が3例(そのうち1例は HSCR を伴わない)^{19) 20)}、EDN-3 遺伝子の変異例(この例は HSCR を伴わない)が1例である²¹⁾。

V RET 遺伝子と呼吸中枢との関係

RET 遺伝子の変異は初めは、家族性内分泌腫瘍 (MEN 2A, MEN 2B)^{22) 23)}、家族性甲状腺髄様癌 (FMTC)²³⁾ および甲状腺乳頭癌 (PTC)²⁴⁾ の症例で報告され、その後 HSCR 症例での同遺伝子の異常の報告

例が多く認められるようになった^{11) 25) 26)}。Burton らは、RET 遺伝子のすべてのアミノ酸をコードする部分のノックアウトマウスを作製し、吸気中の CO₂ に対する感受性を観察した²⁷⁾。ホモおよびヘテロの RET 遺伝子のノックアウトマウスにおいて、ともに正常マウスに比べ、吸気中の CO₂ に対する感受性が有意に低かった、という結果を得た²⁷⁾。

脳幹部のムスカリン様コリン作動性ニューロンは吸気中の CO₂ の感受性に関与している²⁷⁾。延髄の腹側核の低形成・無形成で乳幼児突然死症候群 (SIDS) や CCHS を認めることがあり、特に弓状核の障害で SIDS の症例の報告がある^{28) 29)}。RET 遺伝子は、receptor tyrosine kinase をコードし、この蛋白は細胞の成長において、細胞外からのシグナルを細胞内に伝える膜受容体であり、RET 蛋白は胎生期に、かつ神経組織に強く発現し、神経堤細胞の正常な発生に重要な役割を担っているものであることがわかっている³⁰⁾。

われわれがすでに報告した OHS の遺伝子変異例では、RET 遺伝子エクソン12上に、heterozygous の missense mutation (T706A, ACT → GCT) が認められた²⁰⁾。これは *de novo* mutation であった(図1A)。また、最近検索した OHS の他の症例でも、RET 遺伝子エクソン11上に点変異 (G691S, GGT → AGT) を認めた。後者は homozygous の変異であり、

父親がヘテロ、母親がホモの変異であったが、他の検索例より、disease-causing な変異ではなく polymorphism であろうと思われた(図1B)。ほかに1例の RET 遺伝子の変異例の報告があるが、この症例は HSCR-CCHS 例であって、RET 遺伝子のエクソン19に点変異 (P1039L, CCG → CTG) を認め、同時に GDNF 遺伝子にも変異 (R93W, CGG → TGG) を認めたものである¹⁹⁾。この症例では RET 遺伝子の変異は正常な父親由来であった。また、CCHS のみの症例で、同じ変異を認める例も1例みられている¹⁹⁾。さらに、EDN-3 遺伝子の変異例が1例認められている²⁰⁾。この例は HSCR を伴わない CCHS 例であって、EDN3 遺伝子の frameshift mutation である²¹⁾。EDN-3 は EDNRB のリガンドの1つであり、この G-protein coupled pathways の異常も neurocristopathy の成因に関わっているものと思われる。このほかに、CCHS 単独での遺伝子変異の検索については、Bolk らの10例の患者の報告がみられるが、いずれの例にも RET 遺伝子の変異は認められていない³¹⁾。

Burton らのマウスの実験結果と CCHS 症例での遺伝子変異例より、CCHS の原因は神経堤細胞の発生期での異常であり、そのため呼吸中枢、特に延髄腹側核の CO₂ に対する感受性が低下するという形で現れるのであり、それは膜受容体である RET 蛋白とそのリガンド蛋白の異常が主体となって

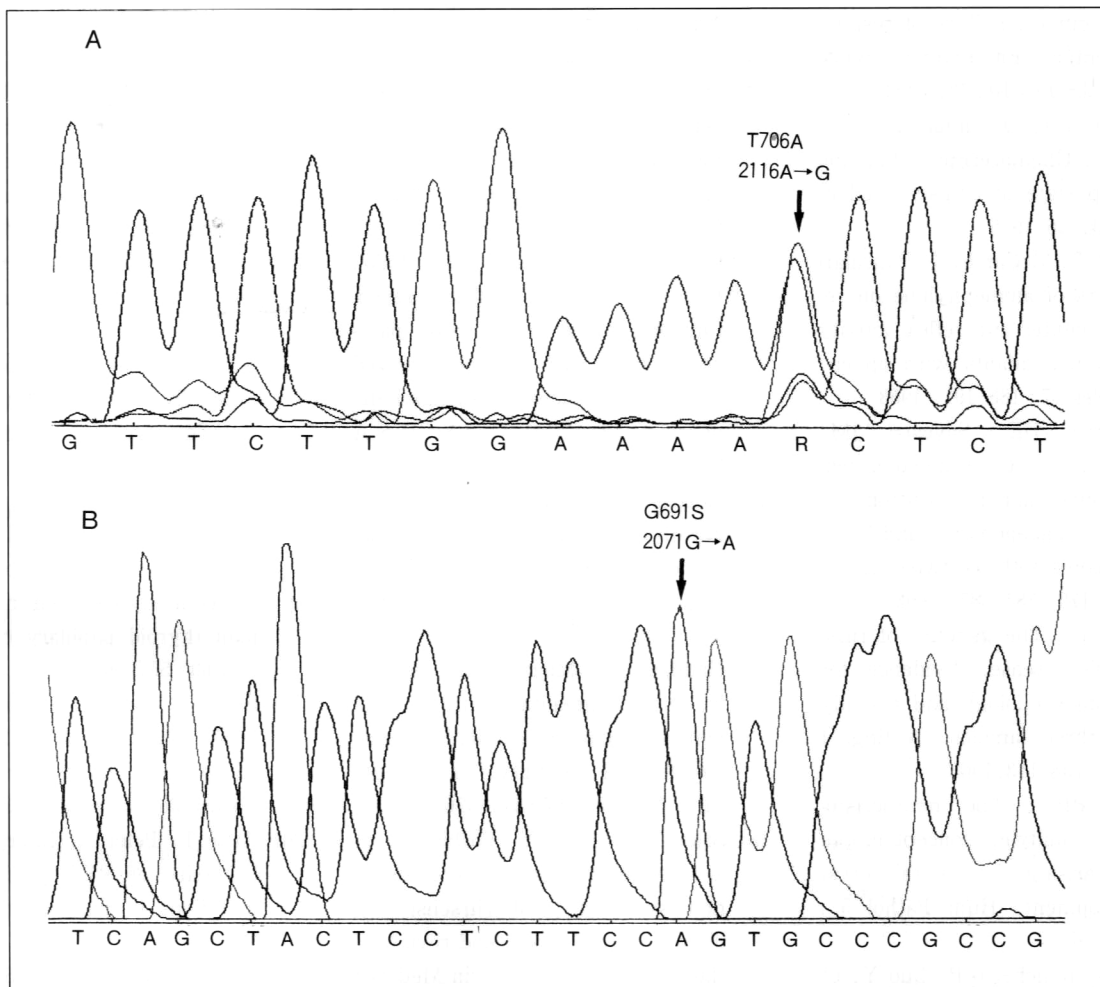


図1. OHSにおけるRET遺伝子の変異検索例

いることが推測されるのである。しかしこれらの症例や動物実験だけでは説明がつかず、CCHSの成立にはなお他遺伝子や他の複数の因子が関与していると思われる。

文 献

- 1) Fodstad H, Ljunggren B, Shawis R : Ondine's curse with Hirschsprung's disease. *BJ Neurosurg* 4 : 87-94, 1990
- 2) De La Motte Fouque FHK : Undine : A miniature romance. Translated by Rev Thomas Tracy. London, Stanford Library, W Smith, 1-32, 1839
- 3) Giraudoux JH : Ondine, a romantic fantasy in three acts. English version by M Valency. New York, Samuel French Inc, 1956
- 4) Nattie EE, Barlelett JD, Rosycki AA : Central alveolar hypoventilation in a child ; An evaluation using a whole body plethysmograph. *Am Rev Respir Dis* 112 : 259-266, 1975
- 5) Severinghaus JW, Mitchell RA :

- Ondine's curse ; Failure of respiratory center automaticity while awake. *Clin Res* 10 : 122, 1962
- 6) Fagenholz SA, O'Connell K, Shannon DC : Chemoreceptor function and sleep state in apnoea. *Pediatrics* 58 : 31-36, 1976
 - 7) Gerhardt T, McCarthy J, Bancalari E : Effects of aminophylline on respiratory center and reflex activity in premature infants with apnea. *Pediatr Res* 17 : 188-191, 1983
 - 8) Wees-Myer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, et al : Congenital central hypoventilation syndrome ; Diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr* 120 : 381-387, 1992
 - 9) Passarge E : The genetics of Hirschsprung's disease. Evidence for heterogenous etiology and a study of sixty-three families. *N Engl J Med* 276 : 138-143, 1967
 - 10) Bolande RP : The neurocristopathies ; a unifying concept of the disease arising in neural crest maldevelopment. *Hum Pathol* 5 : 409-429, 1974
 - 11) Romeo G, Ronchetto P, Luo Y, et al : Point mutations affecting the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Nature* 367 : 377-378, 1994
 - 12) Puffenberger EG, Hosoda K, Washington SS, et al : A missense mutation of the endothelin-B receptor gene in multigenic Hirschsprung's disease. *Cell* 79 : 1257-1266, 1994
 - 13) Edery P, Attie T, Amiel J, et al : Mutation of the endothelin-3 gene in the Waardenburg-Hirschsprung disease. *Nat Genet* 12 : 442-444, 1996
 - 14) Angrist M, Bolk S, Halushka M, et al : Germ-line mutations in glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) and RET in a Hirschsprung disease patient. *Nature Genet* 14 : 341-344, 1996
 - 15) Greedon DJ, Tansey MG, Baloh RH, et al : Neurturin shares receptors and signal transduction pathways with glial cell line-derived neurotrophic factor in sympathetic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94 : 7018-7023, 1997
 - 16) Kotzbauer PT, Lampe PA, Heuckeroth RO, et al : Neurturin, a relative of glial-cell-line-derived neurotrophic factor. *Nature* 384 : 467-470, 1996
 - 17) Haddad GG, Mazza NM, Defendi R, et al : Congenital failure of autonomic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine* 57 : 571-526, 1978
 - 18) Sakai T, Nomura Y, Yoshino H, et al : Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung disease — case report and review of the literature —. *J Kyorin Med Soc* 28 : 73-79, 1997
 - 19) Amiel J, Salomon R, Attie T, et al : Mutations of the *RET-GDNF* signaling pathway in Ondine's curse. *Am J Hum Genet* 62 : 715-717, 1998
 - 20) Sakai T, Wakizaka A, Matsuda H, et al : Point mutation in exon 12 of the receptor tyrosine kinase proto-oncogene RET in Ondine-Hirschsprung syndrome. *Pediatrics* 101 : 924-926, 1998
 - 21) Bolk S, Angrist M, Xie J, et al : Endothelin-3 frameshift mutation in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 13 : 395-396, 1996
 - 22) Muligan LK, Kwok JBJ, Healey JK, et al : Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 363 : 458-460, 1993
 - 23) Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, et al : A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 367 : 375-376, 1994
 - 24) Grieco M, Santoro M, Berlingieri M, et al : PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell* 60 : 557-563, 1990
 - 25) Edery P, Lyonnet S, Mulligan LM, et al : Mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Nature* 367 : 378-380, 1994
 - 26) Attie T, Pelet A, Edery P, et al : Diversity of RET proto-oncogene mutations in familial and sporadic Hirschsprung's disease. *Hum Mol Genet* 4 : 1381-1386, 1995
 - 27) Burton MD, Kawashima A, Brayer JK, et al : RET proto-oncogene is important for the development of respiratory CO₂ sensitivity. *J Auton Nerv Syst* 36 : 137-143, 1997
 - 28) Filano JJ, Kinney HC : Arcuate nucleus hypoplasia in the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 51 : 394-403, 1992
 - 29) Folgering H, Kuyper F, Kille JF : Primary alveolar hypoventilation (Ondine's curse syndrome) in an infant without external arcuate nucleus. *Bull Eur Physiopathol*

Respir 15 : 659-665, 1979

- 30) Takahashi M, Cooper GM : Transforming gene encodes a fusion protein homologous to tyrosine kinases. Mol Cell Biol 7 : 1378-1385, 1987

- 31) Bolk S, Angrist M, Schwartz S, et al : Congenital central hypoventilation syndrome ; mutation analysis of the receptor tyrosine kinase RET. Am J Med Genet 63 : 603-609, 1996

阪井 哲男

昭和58年 秋田大学医学部卒業

現在, 杏林大学医学部第2生化学講師

専門分野: 分子生物学