

【課題番号：SHP2504】

ROHHAD 症候群の病態解明と新規治療法開発を目指した基礎的検討

福士勇人^{1)*}

1) 青森県立保健大学健康科学研究科

Key Words ①ROHHAD 症候群, ②GLP-1 受容体作動薬, ③視床下部

I. はじめに

ROHHAD 症候群 (Rapid-onset Obesity with Hypothalamic dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation syndrome) は視床下部の機能障害を特徴とし、過食、肥満、中枢性低換気を呈する難病である^{1,2)}。ROHHAD 症候群の症状の多くは視床下部の機能不全に起因するものと考えられているが、同症候群の詳細な発症機序は解明されておらず、対症療法以外の治療法も皆無である²⁻⁴⁾。研究代表者は、糖尿病治療薬の一つである GLP-1 受容体作動薬 (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) の持つ神経保護作用、食欲抑制による肥満改善効果、および低換気の改善効果に注目し、GLP-1 受容体作動薬は ROHHAD 症候群の治療薬になりうるという仮説を提唱し、その仮説の妥当性を検証するための第一歩としてマウス脳内の呼吸調節領域、食欲調節領域における GLP-1 受容体の分布を探索した。

II. 目的

GLP-1 受容体作動薬が呼吸調節機構に及ぼす影響を明らかにすることを目的としつつ、そのための基礎的検討として、呼吸調節に重要な役割を担う視床下部および下部脳幹部における GLP-1 受容体の発現分布を明らかにするための実験を行った。

III. 研究方法

健全な成熟オスマウス (8 週齢) を対象に、視床下部および脳幹の呼吸調節関連領域における GLP-1 受容体の発現分布を *in situ* hybridization 法により解析した。

IV. 結果

マウスの視床下部において、呼吸調節に関連する paraventricular hypothalamic nucleus および dorsomedial hypothalamic nucleus に GLP-1 受容体の発現が認められ、これらの領域のニューロンでは呼吸ニューロンマーカーとの共発現が確認された。橋および中脳においては、GLP-1 受容体の散在性発現が認められた。延髄腹側においては、呼吸リズム形成を担う parafacial respiratory group/retrotrapezoid nucleus および pre-Bötzing complex において GLP-1 受容体の発現が確認されたが、これらの領域において呼吸リズム形成ニューロンのマーカーである Phox2b やソマトスタチンとの共発現は認められなかった。

*連絡先：〒030-8505 青森市浜館間瀬 58-1

V. 考察

GLP-1 受容体がマウスの視床下部および脳幹の呼吸調節関連領域の一部に発現していたことは、GLP-1 が呼吸調節に関与している可能性を示唆する。GLP-1 は、抗炎症作用や抗酸化作用、神経保護作用を有することから、特に様々な病態下で呼吸調節機能に影響を与える可能性があると考えられる。今後、健常動物および各種病態モデル動物を用いて、GLP-1 受容体作動薬が呼吸調節機構に及ぼす機能的影響について検討する必要がある。

VI. 文献

1. Fishman LS, Samson JH, Sperling DR. Primary Alveolar Hypoventilation Syndrome (Ondine's Curse). *Am J Dis Child*. 1965; 110: 155-161.
2. Ize-Ludlow D, Gray JA, Sperling MA, et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood. *Pediatrics*. 2007; 120: e179-e188.
3. Carroll MS, Patwari PP, Kenny AS, et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation (ROHHAD): Response to ventilatory challenges. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50: 1336-1345.
4. Selvadurai S, Benzon D, Voutsas G, et al. Sleep-disordered breathing, respiratory patterns during wakefulness and functional capacity in pediatric patients with rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 56: 479-485.

VII. 発表

学会発表

- (1) **Fukushi I**, Yokota S, Takeda K, Sato Y, Itoga M, Umeda A, Tasaka S, Okada Y. Distribution of GLP-1 receptor in the respiratory control brain regions: Implications for central breathing regulation. The 103rd Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, March 2026, Tokyo, Japan.
- (2) **福土勇人**, 横田茂文, 武田湖太郎, 佐藤裕, 糸賀正道, 梅田啓, 田坂定智, 岡田泰昌. マウス脳内の呼吸調節領域における GLP-1 受容体の分布. 2025 年度青森県保健医療福祉研究発表会・日本ヒューマンケア科学学会第 18 回学術集会合同集会. 2025 年 12 月. 青森.
- (3) **福土勇人**, 横田茂文, 武田湖太郎, 佐藤裕, 糸賀正道, 梅田啓, 田坂定智, 岡田泰昌. 糖尿病治療に用いられる GLP-1 受容体作動薬が呼吸に与える影響. 第 35 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会. 2025 年 10 月. 新潟.
- (4) **Fukushi I**, Yokota S, Takeda K, Sato Y, Itoga M, Umeda A, Tasaka S, Okada Y. Effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist exenatide on ventilatory control in healthy mice. 第 30 回日本基礎理学療法学会学術大会. 2025 年 10 月. 別府
- (5) **福土勇人**, 横田茂文, 武田湖太郎, 佐藤裕, 糸賀正道, 梅田啓, 田坂定智, 岡田泰昌. GLP-1 受容体作動薬 exenatide が低酸素換気応答に及ぼす影響. 第 43 回東北理学療法学会学術大会. 2025 年 9 月. 福島.

- (6) **Fukushi I**, Yokota S, Takeda K, Itoga M, Umeda A, Tasaka S, Okada Y. Acute effects of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide on ventilation in young and geriatric mice. The 65th Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society, April 2025, Tokyo, Japan.