

201024081A

厚生労働科学研究補助金

難治性疾患克服研究事業

マリネスコ-シェーグレン症候群の実態調査と診断システムの確立

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 林 由起子

平成23年(2011年)3月

厚生労働科学研究補助金

難治性疾患克服研究事業

マリネスコ-シェーグレン症候群の実態調査と診断システムの確立

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 林 由起子

平成23年(2011年)3月

目次

I. 総括研究報告

マリネスコ-シェーグレン症候群の実態調査と診断システムの確立	1
--------------------------------------	---

林 由起子

(独) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部 室長)

(資料1) 一次調査票

(資料2) 二次調査票

(資料3) マリネスコ-シェーグレン症候群の臨床症状のまとめ

(資料4) マリネスコ-シェーグレン症候群の診断基準

II. 分担研究報告

1. マリネスコ-シェーグレン症候群の診断システムの確立	13
------------------------------------	----

西野 一三

(独) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部 部長)

2. マリネスコ-シェーグレン症候群の実態調査	17
-------------------------------	----

小牧 宏文

(独) 国立精神・神経医療研究センター 病院 小児神経科 医長)

I. 総括研究報告

「マリネスコ-シェーグレン症候群の実態調査と診断システムの確立」

研究代表者 林 由起子

(独) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第一部 室長

研究要旨

マリネスコ-シェーグレン症候群は、白内障、小脳失調、精神発達遅滞、ミオパチーを臨床的特徴とする、乳幼児期発症の難治性希少疾患である。小胞体シャペロン関連蛋白質SIL1をコードする遺伝子の変異が報告されている。本研究では、本邦におけるマリネスコ-シェーグレン症候群の特徴を明らかにすることを目的に、全国アンケート調査を行うとともに、筋病理学的、分子遺伝学的解析を行った。その結果、本邦におけるマリネスコ-シェーグレン症候群の発症頻度は10万人当たり1～2人程度と推計された。SIL1遺伝子変異はc. 937dupG のホモ接合変異が大半を占め、日本人における好発変異であることが示唆された。遺伝子変異の確定している21例の臨床症状をみると、白内障、筋緊張低下、小脳萎縮が全例で認められ、精神発達遅滞が84%、筋力低下85%、低身長や骨格変形が高頻度に認められた。一方、性腺機能低下は2例で認められたのみであった。筋病理所見上の縁取り空胞の存在は、SIL1変異のある例では全例に認められており、診断上、重要な所見であることが示唆された。遺伝子変異の認められなかった1例および変異未解析12例でも、臨床的には極めてよく似た症状を呈しており、臨床症状のみからではSIL1変異の有無を推測することは困難であるとともに、マリネスコ-シェーグレン症候群の遺伝学的多様性が示唆された。

マリネスコ-シェーグレン症候群は、乳児期から筋緊張低下、精神運動発達の遅れで発症するが、ある程度の発達は認められ、また心・呼吸器合併症が少なく、生命予後が比較的良いことが明らかとなった。白内障は幼児期に急速に進行することから、早期に発見し、視機能の維持を図ることの重要性が示唆された。

研究分担者

- 西野 一三・(独)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部 部長
- 小牧 宏文・(独)国立精神・神経医療研究センター 病院 小児神経科 医長

研究協力者

- 岡田 麻里・東邦大学医療センター大橋病院小児科 研究員
- 富永 佳代・(独)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部 研究生
- 埜中 征哉・(独)国立精神・神経医療研究センター 病院 名誉院長
- 後藤 昌英・(独)国立精神・神経医療研究センター 病院 小児神経科医療研究生

A. 研究目的

マリネスコ-シェーグレン症候群は、常染色体劣性の遺伝形式をとる希な疾患で、乳幼児期から認められる小脳失調、精神運動発達遅滞、先天性白内障を臨床的特徴とする。ミオパチーを合併することが多く、筋病理学的には自己食空胞である縁取り空胞が認められる。原因遺伝子として、小胞体シャペロンタンパク質であるBiPのATP-ADP交換因子SIL1をコードする*SIL1*遺

伝子変異が報告されている。

本研究では、1) 本邦におけるマリネスコ-シェーグレン症候群の頻度ならびに患者数の把握、2) マリネスコ-シェーグレン症候群の臨床症状、臨床経過、自然歴および臨床管理上の問題点、3) *SIL1* 遺伝子変異と疾患との関連、について明らかにするとともに、4) 診断基準を作成することを目的とした。

B. 研究方法

本邦小児神経専門医、神経内科専門医および専門医療機関に対しマリネスコ-シェーグレン症候群に関するアンケート調査を行った(資料1, 2)。また(独)国立精神・神経医療研究センターの骨格筋レポジトリに保存されている、マリネスコ-シェーグレン症候群疑い例について、筋病理学的特徴を明らかにするとともに*SIL1* 遺伝子変異の解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究において使用した全てのヒト検体から得られた情報は、いずれも疾患の確定診断のために必要であり、かつ患者および家族もこれを希望し、患者および家族の了解を得た上で採取された組織(生検・剖検筋、皮膚、血球など)を用いて得られたものであり、かつ、(独)国立精神・神経医

療研究センター倫理委員会で承認された所定の承諾書を用いて、患者あるいはその代諾者から遺伝子解析を含む研究使用に対する検体の使用許可（インフォームドコンセント）を得たものである。遺伝子解析に関しては「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」を遵守した上で、連結匿名化された試料を用いて施行した。本研究で用いた全国アンケート調査は、（独）国立精神・神経医療研究センター倫理委員会で承認された、個人の特定できない様式を用いて行った。

C. 研究結果

1) 発症頻度

（独）国立精神・神経医療研究センターの骨格筋レポジトリに登録されている試料のうち、発症率の推計が可能である1978年から2004年までの間に登録されたマリネスコ-シェーグレン症候群（疑い例を含む）は22家系24例であった。福山型先天性筋ジストロフィー患者の頻度から推計した結果、マリネスコ-シェーグレン症候群の発症頻度は10万人当たり1～2人であった。

2) 全国アンケート調査

全国の専門医療機関および専門医、計5,452名を対象としたアンケート調査を行った。その結果、計34例（男性16人、女性18

人；年齢1～65歳）のマリネスコ-シェーグレン症候群（疑い例を含む）患者情報を集積した（資料3）。

*SIL1*変異の確認されているものは21例で、年齢が1～52歳と非常に幅広く、年齢を重ねても、心障害、呼吸障害、嚥下障害などの重篤な合併症は少ないことから、生命予後は比較的良い疾患であることが示唆された。白内障は全例で幼児期に発症、急速に増悪し、手術が必要となるとともに、高頻度に斜視が認められた。精神発達遅滞は84%に認められ、その程度はさまざまであるが、有意語の遅れで明らかとなる場合が多い。小脳症状は体幹失調を含めた運動失調が最も多く71%にみられ、診断の一助と成る物と考えられた。乳幼児期は筋緊張低下が主体であり、運動発達の獲得によって徐々に運動失調が表面化してくるものと推測された。また頭部画像上の小脳萎縮は全例で認められた。筋力低下も85%に認められ、運動発達の遅れで気づかれ、つかまり立ちが可能となる者が74%、独歩獲得は35%のみであった。血清CK値は正常から軽度高値であった。*SIL1*変異陽性例では筋生検を受けた全例で縁取り空胞の存在が認められ、診断に重要な所見であると考えられた。低身長や脊柱・足の変形等の骨格異常が16～53%に認められたが、性腺機能障害の頻度は少なかった。

一方、*SIL1*変異のない1例（29才女性）であっても、また変異解析未実施

12例でもその臨床症状は変異のある患者と非常によく似ており、臨床症状からは *SIL1* 変異の有無を判別することは困難であった。

3) *SIL1*変異解析

遺伝子変異部位の判明している19例中、17例(89%)でc. 937dupG のホモ接合変異が認められ、他の例もナンセンス変異あるいはフレームシフト変異のホモ接合体であった。臨床的重症度と遺伝子変異には明らかな関連は認められなかった。

4) 診断基準の作成

上記の結果をふまえ、マリネスコ-シェーグレン症候群の診断基準を別紙の通り作成した(資料4)。

D. 考察

*SIL1*に変異が認められないにもかかわらず臨床的に鑑別困難な症例も存在したことから、マリネスコ-シェーグレン症候群には *SIL1* 以外の原因遺伝子が存在する可能性が示唆された。骨格筋病理所見での縁取り空胞の存在は *SIL1* 変異を強く示唆し、診断に有用な所見であると考えられた。

E. 結論

マリネスコ-シェーグレン症候群の臨床病理学的、遺伝学的情報を集積し、診断基準を作成した。本疾患は、10万人当たり1~2人の発症率という、極めて希な疾患であるが、乳幼児期に発症し、多系統障害を示すも、生命予後が比較的良いことから、早期に発見し、的確な医療介入をおこなうことが重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Tominaga K, Hayashi YK, Goto K, Minami N, Noguchi S, Nonaka I, Miki T, Nishino I: Genetic, clinical, and pathological features of congenital fiber type disproportion in Japan. 15th International Congress of the World Muscle Society (WMS), Kumamoto, Japan, 10. 13, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

このたび、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「マリネスコージェーグレン症候群（以下MSS）の実態調査と診断システムの確立」研究班における研究の一環として、アンケート調査を行うことになりました。

MSSは、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障を三徴とする乳幼児期発症の難治疾患であります。ミオパチーを呈し、筋病理学的には線形空胞の存在を特徴とします。常染色体劣性遺伝形式をとり、その原因遺伝子（*SIL1*）が同定されております。しかしながら*SIL1*変異がないにもかかわらず臨床的に類似する疾患もあり、未だ症候群として多様な疾患が混在しているものと考えられます。

本研究では、全国の専門医療機関および専門医を対象にアンケート調査を実施することによって、MSSの発生頻度、初発症状、および自然歴などを明らかにするとともに、筋病理学的、分子細胞生物学的視点からその病因・病態を明らかにしたいと考えています。これらの結果に基づきMSSの具体的病態をふまえた診断のガイドラインの作成を行うことを目標としています。

本研究では、①診断基準の作成、②患者実態把握（全国の専門医療機関および専門医を対象とするアンケート調査、筋病理診断実績および遺伝子診断実績に基づく患者頻度の推定）を行うことを目標としています。

御多忙中大変お手数をおかけいたしますが、趣旨をご理解いただきアンケート調査に御協力を賜りますようお願い申し上げます。

事務局：〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

(独)国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 神経研究所疾病研究第一部

TEL: 042-341-2711 (内線5119)

研究代表者 林由起子 (NCNP 神経研究所疾病研究第一部室長)

研究分担者 小牧宏文 (komaki@ncnp.go.jp) (NCNP 病院小児神経科医長)

マリネスコージェーグレン症候群の実態調査と診断システムの確立（一次調査）

- () 病院
() 科
() 主治医御芳名
() メールアドレス
③
(可能であればお知らせください)

【質問】 2005年-2009年の間に、マリネスコージェーグレン症候群の疑われる患者様を、何例程度御経験でしょうか？

() 例

* 該当症例が無い場合には、質問欄に0と記載してください。

マリネスコージェーグレン症候群の症例がある場合、(独)国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て行われる二次調査に御協力をお願いいたします。

二次調査に御協力いただける場合は、データ入力シートを郵送しますので、是非ご協力のほどよろしくお願いたします。

お忙しいところ恐縮ですが、10月末日までに御返送いただければ幸いです。

資料2

マリネスコ・シェーグレン症候群（二次調査）

以下の質問についてのお答えを（ ）内から選んでください。また、（ ）内に数字・コメント等を記入して頂く質問もございますので、宜しくお願いいたします。

○患者様の現在の年齢（ 歳）、性別（男性・女性）

1. 家族歴 神経筋疾患（無・有_____）、血族婚（無・有_____）
 2. 周産期 胎動（正常・微弱）、羊水量（過少・正常・過多）、胎児仮死（無・有_____）
在胎週数__週、出生体重__g、身長__cm、頭囲__cm、胸囲__cm、
新生児仮死（無・有_____）、哺乳状態（良・不良：経管栄養など_____）
 3. 既往歴 呼吸器感染（無・有_____回数_____）
 4. 精神運動発達 追視（ ）、頸定（ ）、寝返り（ ）、座位（ ）
つかまり立ち（ ）、伝い歩き（ ）、独歩（ ）
固視・追視（ ）、人見知り（ ）、喃語（ ）、有意語（ ）、二語文（ ）
 5. 運動能力（ピーク時）歩容（様子_____）、走行（_____歳）、ジャンプ（_____歳）
 6. 知能 正常・境界・低下 ⇒ IQ・DQ（検査_____）、就学状況（_____）
 7. 臨床症状 脳神経系（正常・異常_____）
顔面筋罹患（無・有__）、筋力低下（無・有__〈上肢・下肢〉__〈近位筋・全般性・遠位筋〉優位）
筋緊張（正常・低下・亢進）、深部腱反射（正常・低下・消失・亢進）
関節拘縮（無・有__肩、肘、手、股、膝、足関節_____）、関節過伸展（無・有_____）、
骨格異常（小頭症、脊柱後側彎、短趾症、低身長、四肢変形、胸郭変形、外反偏平足、_____）
小脳症状（眼振・構音障害・失調__歳から_____）、不随意運動（無・有_____）
感覚系（正常・異常_____）、自律神経系（正常・異常_____）、末梢チアノーゼ（無・有_____）
性腺機能低下（男性：睾丸萎縮・女性化乳房、女性：無月経）、眼球運動異常（無・有_____）、眼底所見（__）
白内障（無・有__右・左から発症時期__歳・手術：有・無）、けいれん発作（無・有_____歳）
小奇形（無・有_____）、多毛（無・有_____）、肥満（無・有_____）
 8. 検査結果 血液検査：CK値（__年齢__）、画像所見：骨格筋CT（実施・未実施_____）
頭部MRI（実施・未実施_____）
筋電図・神経伝導速度：（実施・未実施_____）
筋病理：（実施・未実施_____） 依頼施設名（_____）
- 【※可能であれば匿名化のうえレポートのコピーを添付頂ければ幸いです。】
- SIL1遺伝子解析結果（実施・未実施_____） 依頼施設名（_____）
9. 臨床経過 歩行不能（ 歳）、車椅子使用開始（ 歳）側弯の進行（ 歳；治療 無・有_____）、
摂食機能：経管栄養（無・有__歳から）、胃瘻造設（無・有__歳から）
呼吸機能：夜間の非侵襲的人工呼吸開始（ 歳）、終日使用（ 歳）、死亡：（死因_____歳）
 10. その他、臨床情報に関する特記事項がありましたら、ご自由にご記載ください。

○患者さんは現在通院（している・していない）⇒転院されてましたら主治医の先生のお名前（_____）

○先生のご所属、ご芳名（_____）

マリネスコ-シェーグレン症候群の臨床症状のまとめ

I. *SIL1*変異例 (21例) のまとめ

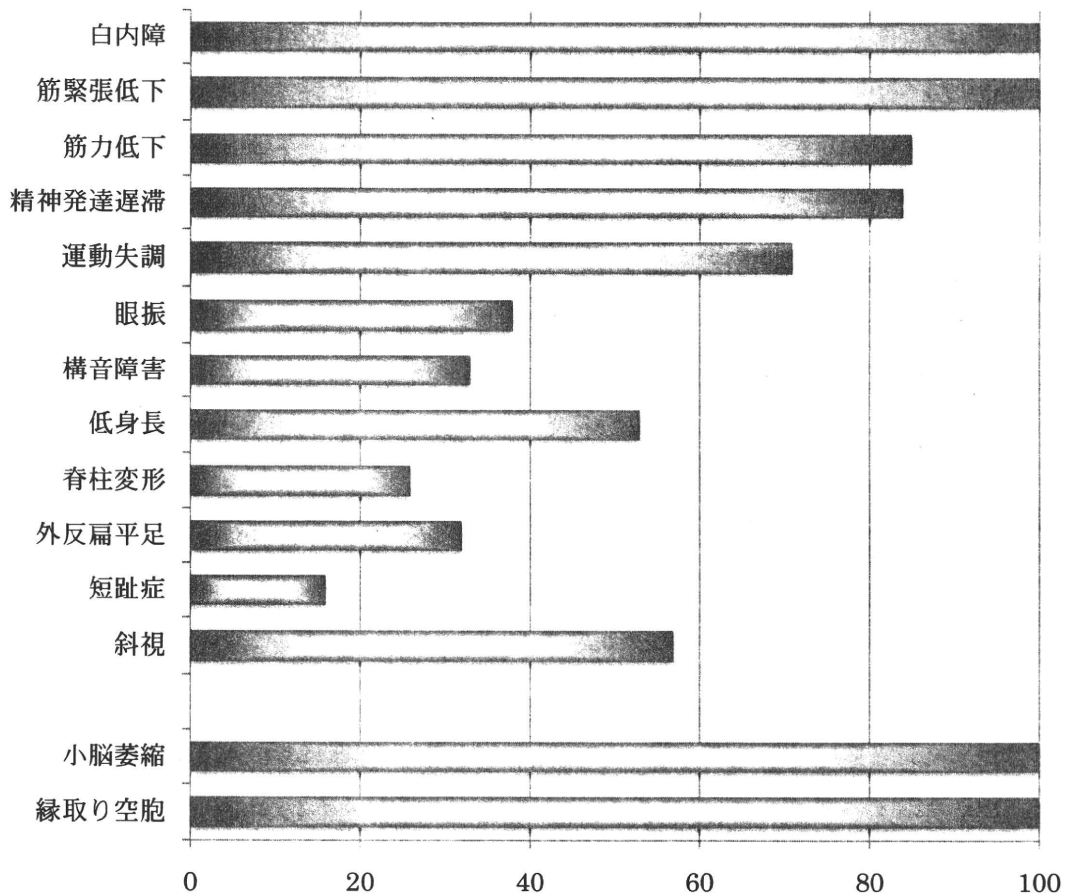
A. 臨床症状

1. 先天性白内障 (100%)
 - 2歳から6歳 (中央値3歳)
 - 両側性, 急速進行性で手術を要する
2. 筋緊張低下 (100%)
3. 小脳失調: 2歳頃から
 - 運動失調 (71%)
 - 眼振 (38%)
 - 構音障害 (33%)
4. 筋力低下 (85%)
 - 全身性あるいは近位筋優位
5. 運動発達遅滞
 - 頸定 (100%): 4~18ヶ月 (中央値7ヶ月)
 - 座位 (100%): 10~36ヶ月 (中央値18ヶ月)
 - つかまり立ち (74%): 10~36ヶ月 (中央値24ヶ月)
 - 独歩 (35%): 2~9歳 (中央値7歳)
6. 精神発達遅滞 (84%)
 - IQ: 24~67 (中央値50)
 - 有意語獲得 (100%): 12~36ヶ月 (中央値24ヶ月)
 - 就学: 特別支援学校
7. 低身長 (53%): 原因不明
6. 高ゴナドトロピン性性腺機能低下 (9%)
7. 骨格異常
 - 脊柱後側彎 (26%): 4~23歳 (中央値12歳)
 - 外反扁平足 (32%)
 - 短趾症 (16%)
8. 斜視 (57%): 内斜視が多い

B. 検査所検

1. 頭部画像所見：小脳萎縮（100%）
2. 筋生検：縁取り空胞（100%）
3. 遺伝子検査
SIL1 変異：c. 937dupG のホモ接合変異が多い
4. 血清 CK 値：正常～軽度高値

C. まとめ



II. マリネスコ-シェーグレン症候群 34 例のまとめ

<i>SIL1</i> 変異	あり (n=21)	なし (n=1)	未解析 (n=12)
白内障	100%	あり	100%
筋緊張低下	100%	あり	100%
筋力低下	85%	あり	100%
精神発達遅滞	84%	あり	100%
運動失調	71%	あり	75%
眼振	38%	あり	75%
構音障害	33%	あり	50%
低身長	53%	あり	33%
脊柱変形	26%	あり	42%
外反扁平足	32%	なし	25%
短趾症	16%	なし	25%
斜視	57%	あり	73%
小脳萎縮	100%	あり	100%
縁取り空胞	100%	なし	33%

マリネスコ-シェーグレン症候群の診断基準 (Marinesco-Shögren syndrome; MSS)

MIM #248800

常染色体劣性遺伝形式あるいは孤発性

遺伝子座：5q31

原因遺伝子 *SIL1* (Gene ID:64374)

診断に有用な特徴

A. 臨床症状

【主要項目】

1. 白内障：幼児期に発症，両側性，急速進行性
2. 精神運動発達遅滞
3. 筋緊張低下
4. 小脳症状：運動失調が目立つ
5. 全身性あるいは近位筋優位の筋力低下

【補助項目】

6. 低身長
7. 性腺機能低下
8. 骨格異常（脊柱変形，外反扁平足，短趾症）
9. 斜視

B. 頭部画像所見：小脳萎縮

C. 筋生検：筋原性変化，縁取り空胞の存在

D. 遺伝子検査

SIL1 にホモ接合性または複合ヘテロ接合性変異

SIL1 変異の認められない例もある

診断カテゴリー

確実例 A (主要項目のうち3項目以上) +Dをみたすもの

疑い例 A (主要項目のうち3項目以上) +Bをみたすもの

A (主要項目のうち3項目以上) +Cをみたすもの

類縁疾患

- Congenital cataracts, facial dysmorphism, and neuropathy (CCFDN)
- Ataxia-microcephaly-cataract syndrome
- Cataract-ataxia-deafness-retardation syndrome
- VLDLR-associated cerebellar hypoplasia
- Familial Danish dementia

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「マリネスコ-シェーグレン症候群の診断システムの確立」

研究分担者

西野 一三

(独) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第一部 部長

研究協力者

岡田 麻里

東邦大学医療センター大橋病院小児科 研究員

富永 佳代

(独) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第一部 研究生

埜中 征哉

(独) 国立精神・神経医療研究センター 病院 名誉院長

研究要旨

マリネスコ-シェーグレン症候群は、*SIL1*遺伝子変異による希な遺伝性疾患で、小脳失調、精神発達遅滞、白内障、ミオパチーを主症状とする。本研究では、マリネスコ-シェーグレン症候群が疑われた17例についての筋病理学的、分子遺伝学的解析を行った。

その結果、14例で両アレルに*SIL1*のフレームシフト/ナンセンス変異が認められた。90%以上がc. 937dupG変異をホモ接合で認め、日本人の好発変異であると考えられた。*SIL1*変異を有する患者は臨床的に小脳失調、精神発達遅滞、白内障、ミオパチーすべてを認め、筋病理所見で縁取り空胞の存在が確認された。一方、変異の認められなかった症例では、臨床的に変異の認められる症例との判別は困難であったが、骨格筋に縁取り空胞は認められなかった。

マリネスコ-シェーグレン症候群の診断には、臨床、筋病理、遺伝子変異解析といった総合的な診断が必要である。

A. 研究目的

マリネスコ-シェーグレン症候群は、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障を三徴とする乳幼児期発症の難治性疾患であり、程度は様々であるがミオパチーを合併する。常染色体劣性の遺伝形式をとり、2005年に原因遺伝子 *SIL1* が同定された。筋病理学的には幼小児期から縁取り空胞を認めるという特徴的な筋原性変化を示す。SIL1は小胞体シャペロンタンパク質であるBiPのATP-ADP交換因子として働き、タンパク質の品質管理に関わっている分子である。マリネスコ-シェーグレン症候群はSIL1の機能損失によって小胞体ストレスひきおこされることが主因であると考えられている。

本研究では、マリネスコ-シェーグレン症候群の筋病理学的・分子生物学的特徴について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

我々は全国の病院から筋病理診断を依頼されたヒト凍結骨格筋組織1万2千検体以上を有する世界屈指の(独)国立精神・神経医療研究センターの骨格筋レポジトリーが利用可能な状況にある。この骨格筋レポジトリーに保存されている検体のうち、マリネスコ-シェーグレン症候群が臨床的に疑われた症例について、筋病理学的特徴を

明らかにするとともに *SIL1* 遺伝子変異の解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究において使用した全てのヒト検体から得られた情報は、いずれも疾患の確定診断のために必要であり、かつ患者および家族もこれを希望し、患者および家族の了解を得た上で採取された組織(生検・剖検筋、皮膚、血球など)を用いて得られたものであり、かつ、(独)国立精神・神経医療研究センター倫理委員会で承認された所定の承諾書を用いて、患者あるいはその代諾者から遺伝子解析を含む研究使用に対する検体の使用許可(インフォームドコンセント)を得たものであり、既存の情報を使用した。遺伝子解析に関しては「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」を遵守した上で、連結匿名化された試料を用いて施行した。

C. 研究結果

1) 発症頻度

(独)国立精神・神経医療研究センター骨格筋レポジトリーに登録されている試料のうち臨床病理学的にマリネスコ-シェーグレン症候群と診断された症例は22家系24例であった。このうち、骨格筋レポジトリーから発症率の推計が可能である1978年

から2004年までの間にマリネスコ-シェーグレン症候群と診断されたものは20家系22人であった。一方、同期間に福山型先天性筋ジストロフィーは178例であった。福山型先天性筋ジストロフィーが約1万人に1人であると推測されていることから、マリネスコ-シェーグレン症候群の発症頻度は福山型先天性筋ジストロフィーの約1/8（10万人に12人）であると推計された。

2) *SIL1*変異解析

臨床的にマリネスコ-シェーグレン症候群が疑われた症例のうち、承諾の得られた17例について*SIL1*遺伝子解析を実施した。その結果、*SIL1*に変異を有するものが14例、変異の認められなかった症例が3例あった。*SIL1*の変異はc. 937dupGのホモ接合変異が13例(93%)に認められた。変異を同定しえた1例は臨床情報が乏しく臨床評価が困難であったが、それ以外の12例ではいずれも知能障害、小脳萎縮、ミオパチー症状、白内障の4症状をすべて認めた。一方、変異の認められなかった症例でも臨床的には有変異例と似た臨床相を呈しており、臨床症状のみからでは診断困難であると考えられた。

3) 筋病理解析

生検骨格筋を用いた病理解析では、全例で筋線維の大小不同、間質の結合組織増加などの筋原性変化を認めた。興味深いこと

に、*SIL1*に変異を有する患者では、本疾患の筋病理学的特徴とされる縁取り空胞が核周囲を中心に散見されたが、変異の無い症例では縁取り空胞は認められなかった。縁取り空胞を有する筋線維の頻度と臨床重症度に明らかな関連は無かった。

4) 病態解析

より詳細な病態解明を目的に免疫染色を行ったところ、ERストレスマーカーおよびオートファジー関連分子の発現が増強していることを見出し、*SIL1*の機能および筋病理変化と合致する所見であった。また患者骨格筋の電顕的観察でも、核外膜近傍の強い異常が検出され、*SIL1*の機能欠損とERストレスとの関連が示唆された。

D. 考察

遺伝子解析の結果、本邦の患者では*SIL1* c. 937dupGがきわめて高頻度に認められた。この変異はこれまでに報告が無く、我が国に多い創始者変異である可能性が示唆された。一方、*SIL1*に変異の認められない症例も存在したことから、臨床的にマリネスコ-シェーグレン症候群が疑われる症例であっても遺伝学的に確定診断を行う必要があることが示唆された。