

## E. 結論

*SIL1* 変異によるマリネス-シェーグレン症候群には好発変異が存在する。本疾患の確定診断には遺伝子変異解析が必要と考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## 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

## 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.

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実態調査」

研究分担者

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

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

研究要旨

*SIL1*遺伝子変異を原因とするマリネスコ-シェーグレン症候群は、希な小児遺伝性疾患である。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った。

その結果、38例のマリネスコ-シェーグレン症候群（疑い例も含む）の臨床情報が集積された。遺伝子変異の確定している22人（1-52歳）の臨床症状は、乳児期から発達の遅れで発症、小脳萎縮、白内障が全例で認められ、精神発達遅滞が84%、筋力低下85%、低身長や骨格変形も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。遺伝子変異部位と臨床症状の関連は認められなかった。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ったが、筋病理所見上の縁取り空胞の存在は、有変異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。

マリネスコ-シェーグレン症候群は、ある程度の発達は認められ、また生命予後が比較的良いことが明らかとなった。白内障が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。

## A. 研究目的

マリネスコ-シェーグレン症候群は、小胞体シャペロンタンパク質であるBiPのATP-ADP交換因子SIL1をコードする遺伝子 (*SIL1*) 変異による常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。中枢神経系、眼、骨格筋の障害の他、性腺機能低下や低身長、骨格異常など多彩な症状を呈する難治性疾患である。筋病理学的には自己食空胞である縁取り空胞の存在を特徴とする。頻度の少ない疾患であり、本邦における発症頻度や臨床的問題点、疾患自然歴など明らかでない点が多い。

本研究では、全国アンケート調査を行い、1) 本邦におけるマリネスコ-シェーグレン症候群の患者数の把握、2) マリネスコ-シェーグレン症候群の詳細な臨床症状、臨床経過、自然歴および臨床管理状の問題点、について明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

小児神経専門医、神経内科専門医および専門医療機関へマリネスコ-シェーグレン症候群の診療経験を問う一次アンケート調査をおこなった（総括研究報告の資料1参照）。次いで「マリネスコ-シェーグレン症候群の患者診療経験がある」との返信もらった主治医に対して、二次アンケート調

査を実施した。二次アンケート調査では、患者さんの年齢・性別、家族歴、周産期異常の有無、既往歴、精神運動発達過程、ピーク時の運動能力、知能および就学状況、現在の臨床症状（脳神経系、小脳症状、不随意運動、筋症状の分布及び程度、骨・関節症状、自律神経症状、制せ因機能、白内障およびその他の眼症状、小奇形の有無など）、血液生化学検査所見、脳及び骨格筋画像所見、筋病理所見、筋電図所見、遺伝子検査の有無及び結果、臨床経過（歩行不能時期、摂食機能、呼吸機能、予後等）について情報提供をお願いした（総括研究報告の資料2）。

### （倫理面への配慮）

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

全国の専門医療機関および小児神経並びに神経内科専門医、計5,452名を対象として、マリネスコ-シェーグレン症候群患者の診療経験の有無を問う第一次アンケート調査を実施した。その結果、1875件（34.4%）の返信を受けた。255件は宛先不明などで返却された。返信を受けたうち、

37名(2.0%)の医師に第二次アンケート調査を実施し、計34例(男性16人、女性18人;年齢1~65才)のマリネスコ-シェーグレン症候群(疑い例を含む)患者情報を集積することができた。34名のうち、*SIL1*遺伝子変異解析は22例で施行されており、変異あり21例、変異なし1例であった。遺伝子検査未実施は12例であった。

第2次アンケート調査の結果を集計した臨床サマリーを別紙に示す(総括研究報告の資料3)。

*SIL1*変異の確認された21例について臨床症状をまとめると、年齢は1~52才、男:女=11:10。臨床症状の中核の1つである白内障は2~6才で全例、両側に認められ、急激に増悪、ほぼ全例で手術が施行されていた。斜視も57%と高頻度に認められた。小脳症状は体幹失調を含めた運動失調が最も多く71%に認められた。筋緊張低下は全例に認められ、これを小脳症状としてとらえると全例で小脳症状有りとなる。乳幼児期は筋緊張低下が主であり、運動発達の獲得により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、頭部画像所見では全例で小脳萎縮が認められ、3例は虫部に優位であった。一方、84%で軽度から重度の精神発達遅滞が認められ、有意語が見られる時期が12~36か月と乳児期からの遅れが認められ、就学は特別支援学校であった。筋力低下は3例(8, 9, 15歳)以外で近位筋優位あるいは全身性に認められ、頸

定4~18か月、座位10~36か月、つかまり立ち獲得14/19例(74%)、10~36か月、独歩獲得は2~9歳で35%のみであった。血清CK値は正常から軽度高値にとどまった。筋病理所見では施行例全例で縁取り空胞の存在が認められ、本疾患に特徴的であると考えられた。その他の症状として、原因不明の低身長が53%に、脊柱変形、足の変形など骨格異常が20~30%に認められたが、性腺機能障害は42才男性と52才の女性で認められるのみであった。本症では52才例でも呼吸機能、心機能、嚥下機能は保たれており、生命予後は比較的良好であると考えられた。ま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。

*SIL1*変異の認められない1例(29才女性)は変異を有する例と同様、小脳症状、精神発達遅滞、白内障、斜視、ミオパチー、低身長、脊柱後彎を認め、画像上も小脳虫部優位の萎縮が認められたが、生検筋での縁取り空胞は認められなかった。

また、遺伝子診断未実施の12例も変異同定患者と似た臨床症状を示し、白内障100%、筋緊張低下以外の小脳症状75%、精神発達遅滞100%、筋力低下100%、低身長33%、骨格異常25~42%、斜視73%、性腺機能低下2例であり、小脳萎縮も100%に認められたが、生検筋の縁取り空胞の存在は2例であった。

#### 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が疑われる症例は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。また骨格筋の縁取り空胞の存在も診断的に非常に有用であると考えられた。

#### E. 結論

*SIL1*変異によるマリネスコ-シェーグレン症候群症候群の具体的臨床像を明らかにした。発症は乳幼児期からと早期であるが、生命予後は比較的保たれていることが明らかとなった。マリネスコ-シェーグレン症候群の診断には臨床症状のみならず、遺伝子解析や病理所見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

なし

#### 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

