

201231084B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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におけるシャペロン機能と病態との関連

平成23年度～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 林 由起子

平成25（2013）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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におけるシャペロン機能と病態との関連

平成23年度～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 林 由起子

平成25（2013）年 3月

目次

I. 総合研究報告

マリネスコ-シェーグレン症候群におけるシャペロン機能と病態との関連 …………… 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】

(Table 1) Clinicopathological and genetic features of MSS suspected patients

(Table 2) Haplotype analysis of *SIL1* gene

(資料1) マリネスコ-シェーグレン症候群の診断基準

(資料2) Marinesco-Sjögren 症候群が疑われた 36 例のまとめ

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 17

III. 研究成果の刊行物・別刷 …………… 19

I. 総合研究報告

「マリネスコ-シェーグレン症候群におけるシャペロン機能と病態との関連」

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、常染色体劣性遺伝形式をとる希な疾患で、*SIL1*遺伝子変異を原因とする。小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障、ミオパチーを四徴とする疾患である。本研究では、本邦における本疾患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い、その結果に基づいた臨床遺伝学的解析を行った。また、病態解明ならびに治療法開発のツールとしてメダカ変異体の作製を試みた。

アンケート調査の結果、36例のマリネスコ-シェーグレン症候群(疑い例も含む)の臨床遺伝学情報を得ることができ、本邦における本疾患の発症頻度は、10万人当たり1~2人程度であると推計された。*SIL1*遺伝子変異は24例で確認され、本邦における創始者変異の存在を明らかにした。*SIL1*変異を同定しえた24例を確実例とし、臨床的特徴に基づいた診断基準の作成を行った。本疾患は、乳児期発症であるが、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、白内障が幼児期に急速に進行することから、早期に発見・診断し、視機能の維持を図ることが重要であることが示唆された。一方、変異の同定されなかった例も、臨床的には*SIL1*変異同定例と鑑別困難であり、本疾患の遺伝的多様性が示唆された。

一方、モデル動物としてメダカ変異体ライブラリーをスクリーニングした結果、エクソン10にナンセンス変異を有する*sil1*機能欠損変異系統を樹立しえた。発生から孵化期までに顕著な表現型は認められていないが、経過を追った表現型の解析等を行っているところである。今後の病態解析ならびに治療法開発において、有用なツールとなると考えられる。

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

大久 敬・(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 流動研究員

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 (H24は研究協力
者・常陸大宮済生会病院小児
科医員)

研究協力者

- 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
- 野口 悟・(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
- 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
- 岡田 麻里・東邦大学医療センター大橋病院小児科 研究員
- 梶野 幸子・(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 研究生
- 清水 玲子・(独)国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター 臨床研究支援部流動研究員

A. 研究目的

マリネスコ-シェーグレン症候群は、常染色体劣性遺伝形式をとる希な疾患で、中枢神経系、眼、骨格筋の障害の他、性腺機能低下や低身長、骨格異常などの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貪食空胞である縁取り空胞の存在を特徴とする。患者数が少ないことから、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。

マリネスコ-シェーグレン症候群の原因遺伝子 *SIL1* は *SIL1* という小胞体シャペロン分子である BiP (HSPA5) の ATP-ADP 交換因子として働くタンパク質をコードしていることから、本疾患の病態に小胞体におけるタンパク質の再折りたたみ (refolding) が重要な役割を演じているものと考えられている。

我々は全国規模で MSS に関するアンケート調査を実施し、その結果を詳細に分析する

ことによって、本邦におけるマリネスコ-シェーグレン症候群の自然経過、臨床医学上の問題点を明らかにするとともに遺伝子解析も行い、遺伝子変異と臨床病型についての解析を進めた。またメダカを用いて疾患モデルの作製・解析を行った。

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を対象にマリネスコ-シェーグレン症候群の診療経験を問う一次・二次アンケート調査を行い、本疾患患者に関する情報収集ならびにデータ解析を行った。また、承諾の得られた患者さんについては、ゲノム DNA を抽出し、*SIL1* 遺伝子変異スクリーニングならびにハプロタイプ解析を行った。以上の結果をまとめ、マリネスコ-シェーグレン症候群の診断基準を作成した。

一方、メダカ *sil1* 機能欠損突然変異体を得るため、大阪大学医学系研究科・藤堂研究室との共同研究により、TILLING 法を用いて作製された変異体ライブラリーから 5,760 個体について、メダカ *sil1* 内に変異を持つ個体をスクリーニングした。

(倫理面への配慮)

本研究で用いた全国アンケート調査ならびに臨床・病理・遺伝子解析は、ヒトゲノム遺伝子解析研究にかかる倫理指針を遵守し、(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後、連結可能匿名化のもとで行った。すべての動物実験は、(独)国立精神・神経医療研究センター神経研究所動物実験に関する倫理指針に従い行い、(独)国立精神・神経医療研究センター神経研究所動物実験管理委員会ならびに組み換え DNA 実験安全委員会の審査・承認を得ている。

C. 研究結果

アンケート調査の結果、計 36 名 (男性 17 名、女性 19 名) の患者の臨床情報を得ることができた。同意の得られた 27 例に対して遺伝子解析を実施し、24 例に *SIL1* 変異を同定した。

SIL1 変異の確認された 24 例について臨床症状の特徴を Table 1 にまとめた。調査時の患者年齢は 1~52 才 (中央値 9 才)、男:女=13:10。白内障は 2~6 才 (中央値 3 才) で全例両側に認められ、かつ急激に増悪しており、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。小脳症状は筋緊張低下 96% (22/23 例) の他、体幹失調を含めた運動失調が多く、67% (14/21 例) に認められた。また、頭部画像所見では全例 (19/19 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、精神発達面では 91% (20/22 例) で軽度から重度の精神発達遅滞が認められ、IQ (DQ) は平均 60.2 ± 19.8 であり、多くは特別支援学校に通っていた。有意語は全例獲得しているが、独語を獲得する時期が 1~3 才 (中央値 2 才) と乳児期からの発達の遅れが認められた。筋力低下は 8 歳の患者 1 例でのみ「低下なし」であったが、それ以外の患者ではいずれも近位筋優位あるいは全身性の筋力低下が認められ、顎定 4~18 か月 (中央値 7.8 か月)、座位 10~36 か月 (中央値 1.7 歳)、つかまり立ち獲得 16/20 例 (80%) (中央値 2.6 才)、独歩獲得は 6/20 例 (35%) (中央値 7 才) であった。血清 CK 値は正常から軽度高値を示し、平均 389 ± 464 (28-2000) IU/l であった。筋病理所見では施行した 16 例全例で縁取り空胞の存在が認められ、本疾患に特徴的な所見であると考えられた。その他の症状として、低身長が 67% (12/18 例) (平均標準偏差 -3.6 SD) に認められ、脊柱変形 36% (8/22 例)、外反扁平足 32% (7/22 例)、足の変形なども合併していた。

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。

SIL1 遺伝子の変異は、Exon 9 の c.937dupG (p.L313fs) が最も多く、21 例にホモ接合変異を、1 例に Exon 6 c.617_618TC>AA (p.Leu206Gln) と Exon 9 c.937dupG (p.L313fs) の複合ヘテロ接合変異を認めた。また、Exon 4 c.331C>T (p.R111X) のホモ接合変異が 1 例、Exon 6 c.603-607del (p.E201fs) のホモ接合変異が 1 例認められた。遺伝子変異部位と臨床症状との間に明らかな関連は認められなかった。

SIL1 c.937dupG が本邦の founder mutation である可能性が疑われたため、*SIL1* 遺伝子近傍の 11 か所の SNP を利用し、14 例のハプロタイプ解析を施行した。その結果、1 例を除いて共通のハプロタイプを有していた (Table 2)。

以上の臨床病理学的、遺伝学的解析結果をもとにマリネスコ-シェーグレン症候群の診断基準を作成した (別添資料 1)。

マリネスコ-シェーグレン症候群が疑われるも *SIL1* 変異の認められなかった 3 例 (3 才、6 才、29 才、いずれも女性) は変異を有する例と同様、小脳症状、精神発達遅滞、白内障、筋力低下 (運動発達遅滞) を認め、画像上も虫部優位の小脳萎縮が認められ、有変異例と鑑別困難であった。29 才女性 1 例でのみ筋生検を施行されており、筋原性の変化が認められたが縁取り空胞は認められなかった。

遺伝子解析未実施の 9 例も変異同定患者と似た臨床症状を示し、白内障 100%、小脳症状 100%、精神発達遅滞 100%、筋力低下 100%、低身長 38%、何らかの骨格異常 14~43%、斜視 71% が認められ、また小脳萎縮も 100% に認められたが、生検筋の縁取り空胞の存在

は生検を施行した6例中2例であった。全36名のマリネスコ-シェーグレン症候群症候群疑い例の臨床症状をまとめを別添資料2に示す。

一方、モデル動物として、メダカ *sill* 突然変異体のスクリーニングを行った結果、exon 2、p.Leu68Glu のミスセンス変異個体を同定した。さらにスクリーニングを進めた結果、exon 10 にナンセンス変異を有する個体を見出した。ナンセンス変異を有する個体由来の精子を用いた人工授精で、変異体を得、その発生期～孵化までの表現型を実態顕微鏡下で観察したが、胚発生および器官形成期においては顕著な表現型の変化は認められなかった。現在、さらに経時的变化の有無について解析を進めているところである。

D. 考察

マリネスコ-シェーグレン症候群の主要徴候である先天性白内障は、3才頃に発症し、手術が必要になるほど急激に増悪する傾向にあった。小脳症状は全例に出現するが、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。画像上からも小脳虫部優位の萎縮が多いことから、体幹・運動失調優位に出現することが多いと考えられる。

SILL 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の遺伝的多様性が示唆されるとともに、マリネスコ-シェーグレン症候群が疑われる症例は *SILL* 変異スクリーニングを行い、確定診断を行う必要があると考えられた。また骨格筋の縁取り空胞の存在も診断に非常に有用であると考えられる。*SILL* 変異例14例中13例が共通のハプロタイプを有しており、c. 937dupGは本邦の founder mutation

である可能性が示唆された。

モデルメダカの解析では、*sill* ナンセンス変異体は少なくとも孵化までの発生は正常に行われることが明らかとなった。過去に報告されたマウス *Sill* 変異系統 *woozy* においても神経変性等の表現型は生後3カ月程度で認められることから、メダカにおける *sill* 欠損による生体への影響も経過を追って調べていく必要があると考えられる。

E. 結論

SILL 変異によるマリネスコ-シェーグレン症候群の具体的臨床像を明らかにし、診断基準を作成した。本邦における患者の発症頻度は、10万人当たり1~2人程度であり、その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。本邦のマリネスコ-シェーグレン症候群には *SILL* に好発変異が存在し、創始者効果の存在が示唆されるとともに、遺伝的多様性の存在も示唆された。筋病理所見上、縁取り空胞の存在は *SILL* 変異と強く関連しているものと考えられ、診断に有用である。マリネスコ-シェーグレン症候群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。

メダカ *sill* ナンセンス変異体の作製に成功し、解析を進めるとともに、今後の治療法の開発に向けたシャペロン機能を改善する低分子化合物の探索に向けた取り組みを進めていく。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表

Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, Karahashi M, Koumura T, Aoyama C, Kurihara M, Quinlivan R, Sewry C, Mitsuhashi H, Goto K, Koksal B, Kale G, Ikeda K, Taguchi R, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Sher RB, Sugimoto H, Nakagawa Y, Cox GA, Topaloglu H, Nishino I: A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. *Am J Hum Genet* 88 (6) : 845-851, 2011.

Suzuki S, Ohta M, Shimizu Y, Hayashi YK, Nishino I: Anti-signal recognition particle myopathy in the first decade of life. *Pediatr Neurol* 45 (2) : 114-116, 2011.

Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Karahashi M, Koumura T, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Sher RB, Nakagawa Y, Manfredi G, Goto YI, Cox GA, Nishino I: Muscle choline kinase beta defect causes mitochondrial dysfunction and increased mitophagy. *Hum Mol Genet* 20 (19) : 3841-3851, 2011.

Fujita M, Mitsuhashi H, Isogai S, Nakata T, Kawakami A, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Filamin C plays an essential role in the maintenance of the structural integrity of cardiac and skeletal muscles, revealed by the medaka mutant *zacro*. *Dev Biol* 361 (1) : 79-89, 2012.

Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I. Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. *Neuromuscul Disord.* 22 (2) : 162-165, 2012.

Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. *J Neurol.* 259 (3) : 554-556, 2012.

Shi Z, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Goto K, Kaneda D, Choi YC, Toyoda C, Hieda S, Kamiyama T, Sato H, Wada M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Characterization of the Asian myopathy patients with *VCP* mutations. *Eur J Neurol.* 19 (3) : 501-509, 2012.

Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, Fukumoto Y, Oya Y, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Murata M: Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study. *J Inherit Metab Dis.* 35 (2) : 301-310, 2012.

Matsuura T, Minami N, Arahata H, Ohno K, Abe K, Hayashi YK, Nishino I: Myotonic dystrophy type 2 is rare in the Japanese population. *J Hum Genet.* 57 (3) : 219-220, 2012.

Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology. *Neuromuscul Disord.* 22(5): 389-393, 2012.

Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, Tsuburaya R, Suzuki N, Nishino I: Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol.* 69(6): 728-732, 2012.

Mori-Yoshimura M, Monma K, Suzuki N, Aoki M, Kumamoto T, Tanaka K, Tomimitsu H, Nakano S, Sonoo M, Shimizu J, Sugie K, Nakamura H, Oya Y, Hayashi YK, Malicdan MC, Noguchi S, Murata M, Nishino I: Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. *J Neurol Sci.* 318(2012): 100-105, 2012.

Mori-Yoshimura M, Okuma A, Oya Y, Fujimura-Kiyono C, Nakajima H, Matsuura K, Takemura A, Malicdan MC, Hayashi YK, Nonaka I, Murata M, Nishino I: Clinicopathological features of centronuclear myopathy in Japanese populations harboring mutations in dynamin 2. *Clin Neurol Neurosurg.* 114(6): 678-683. 2012.

Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M: Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles). *Neuromuscul Disord.* 23(1):84-88. 2013.

圓谷理恵: オートファジー関連筋疾患. *神経内科.* 75: 176-184, 2011.

林由起子: 超希少疾病・筋ジストロフィーの病因・病態解明と治療法開発に向けて. *MEDICAMENT NEWS.* 第2096号, 8. 15, 2012.

小牧宏文. 小児の診療手技 100 筋生検 小児科診療. 75, 276-278, 2012.

小牧宏文. 症候・疾患と検査・診断 神経筋疾患の診断 小児神経学の進歩. 41, 69-77, 2012.

2. 学会発表

後藤昌英, 小牧宏文, 齋藤貴志, 齋藤義朗, 中川栄二, 須貝研司, 佐々木征行, 岡田麻里, 林由起子, 埜中征哉, 西野一三: 本邦における Marinesco-Sjögren 症候群の実態調査. 第54回日本小児神経学会総会, 札幌, 5. 18, 2012.

Goto M, Okada M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I, Hayashi YK. A nationwide survey of Marinesco-Sjögren syndrome in Japan. 17th International Congress of the World Muscle Society. Perth 9-13 October, 2012.

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

Table1. Clinicopathological and genetic features of MSS suspected patients

Patient	Age (years)	Sex	Nucleotide change	Predicted consequence	Zygoty	Cataracts (years)	Muscle weakness	Walk with support	Cerebellar symptom	Cerebellar atrophy	Mental retardation	Serum CK*	Rimmed vacuole
1	2	F	c.937dupG	p.L313fs	homo	2	Y	2	h, a, n, s	Y	normal	407	Y
2	3	F	c.937dupG	p.L313fs	homo	2.8	Y	NA	h	Y	DQ 64	95	Y
3	3	F	c.937dupG	p.L313fs	homo	3	Y	NY	h	Y	DQ 67	203	Y
4	3	F	c.603_607del5	p.E201fs	homo	Y	Y	NY	h, a	Y	DQ 49	NA	Y
5	4	F	c.937dupG	p.L313fs	homo	2.5	Y	NA	h, a	Y	NA	123	Y
6	4	F	c.937dupG	p.L313fs	homo	5	Y	3.8	h	Y	decline	117	Y
7	5	M	c.937dupG	p.L313fs	homo	2	Y	2	h, a, n, s	Y(vermis)	DQ 60	1,000	Y
8	5	M	c.937dupG	p.L313fs	homo	4.3	Y	2.4	h, a, n	Y	DQ 50	281	ND
9	6	M	c.937dupG	p.L313fs	homo	6	Y	N	a	NA	normal	198	ND
10	8	F	c.937dupG	p.L313fs	homo	Y	Y	NA	h	NA	NA	high	ND
11	8	F	c.937dupG	p.L313fs	homo	3	Y	N	h	Y	decline	365	Y
12	11	M	c.331C>T	p.R111X	homo	Y	Y	Y	h	NA	decline	2,000	Y
13	12	F	c.937dupG	p.L313fs	homo	3	Y	7	h, a	Y	decline	326	Y
14	20	M	c.937dupG	p.L313fs	homo	6	Y	2	h, a, n, s	Y	IQ 24	776	Y
15	23	M	c.937dupG	p.L313fs	homo	4	Y	Y	h, a	Y	IQ 57	974	Y
16	23	M	c.937dupG	p.L313fs	homo	2	Y	3	h, a, n, s	Y	decline	320	Y
17	28	F	c.937dupG c.617_618TC>AA	p.L313fs p.Leu206Glu	Comp hetero	3	Y	4	a, n	Y	IQ 60	NA	ND

18	30	F	c.937dupG	p.L313fs	homo	3	Y	5	a, n	Y	IQ 48	186	Y
19	42	M	c.937dupG	p.L313fs	homo	3	Y	5	h, a, n, s	Y(vermis)	decline	410	ND
20	45	F	c.937dupG	p.L313fs	homo	Y	Y	Y	h, a, n, s	Y	IQ 60	46	ND
21	45	F	c.937dupG	p.L313fs	homo	3	Y	10	h, n	NA	IQ 50	129	Y
22	48	M	c.937dupG	p.L313fs	homo	Y	Y	NA	h, s	Y	decline	120	ND
23	52	F	c.937dupG	p.L313fs	homo	3	Y	10	h, a	Y	decline	28	ND
24	52	M	c.937dupG	p.L313fs	homo	Y	Y	6	h, a, n, s	NA	IQ 54	67	Y
25	3	F	no mutation	-	-	0	Y	1.3	N	Y(vermis)	decline	371	ND
26	6	F	no mutation	-	-	6	Y	NY	a	Y	DQ 65	3,010	ND
27	29	F	no mutation	-	-	1	Y	2	a, s	Y(vermis)	IQ 27	144	N

Homo, homozygous; Comp hetero, compound heterozygous; F, female; M, male; Y, yes; N, no; NA, not available; NY, not yet; Walk with support, (years); h, hypotonia; a, ataxia; n, nystagmus; s, cerebellar speech; DQ, developmental quotient; IQ, intelligence quotient; CK, creatine kinase; *Normal value 51 to 197 U/L,

patient No.1-24 were MSS with *SIL1* mutation; patient No.25-27 had no mutation in *SIL1* gene.

Table2. Haplotype analysis of *SIL1* gene

SNPs (rs No)	JPT	1	2	3	5	6	10	12	13	14	15	16	18	20	21
rs929775	G:0.178	T/G ^b	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T		T
rs11748097	A:0.242	C/A ^b	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
rs10045761	A:0.145	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
rs1433008	C:0.145	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
rs11958050	A:0.756	A/G ^b	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
rs7717375	A:0.82	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A		A
others		G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
c.937dupG ^a		dupG	dupG	dupG	dupG	dupG	dupG	dupG	dupG	dupG	dupG	dupG	dupG	dupG	dupG
rs7722413	C:0.108	T/C ^b	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
rs3763016	G:0.111	C/G ^b	C	C	C	C		C	C	C	C	C	C		C
rs6596456	A:0.134	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
rs700629	A:0.136	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

Patient No.1-21 : c.937dupG homozygous mutation; JPT, Japanese frequency; ^a homozygous; ^b heterozygous

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

B. 頭部画像所見：小脳萎縮

C. 筋生検：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
(ただし *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

Marinesco-Sjögren 症候群が疑われた 36 例のまとめ

<i>SILI</i> 変異		あり (n=24)	なし (n=3)	未解析 (n=9)	
① 眼	白内障	24/24 (100%) 2歳~6歳 両側性, 急速進行性で手術を要する	3/3 (100%)	9/9 (100%)	
	斜視	10/18 (56%)	1/3 (33%)	5/7 (71%)	
② 運動	筋力低下	21/22 (95%) 2~52歳	3/3 (100%)	9/9 (100%)	
	発達	頸定	21/21 (100%) 4~18か月	5~8か月	4~7か月
		座位	20/20 (100%) 10~36ヶ月	12~18か月	12~36か月
		つかまり立ち	16/20 (80%) 1~4歳	15, 24か月	15か月~6歳
		介助歩行	16/20 (80%) 2~22歳	2/2 (100%) 15, 24ヶ月	3/3 (100%) 15ヶ月~6歳
歩行機能喪失	5/16 (13~28歳)				
③ 小脳	筋緊張低下	21/24 (88%)	3/3 (100%)	9/9 (100%)	
	運動失調	16/24 (67%) 2~52歳	2/3 (100%)	6/8 (75%)	
	眼振	11/24 (46%) 2~45歳	0/3	5/8 (63%)	
	構音障害	8/24 (33%) 2~48歳	2/3 (67%)	4/9 (44%)	
④ 精神発達遅滞		20/22 (91%) IQ (DQ) : 24~100	3/3 (100%)	9/9 (100%)	
性腺機能低下		3/8 (38%)	0/1	2/3 (67%)	
骨格系	低身長	12/18 (67%) (平均-3.6SD)	1/3 (33%)	3/8 (38%)	
	脊柱変形	8/22 (36%)	1/3 (33%)	3/7 (43%)	
	外反扁平足	7/22 (32%)	0/3	1/7 (14%)	
	短趾症	5/22 (23%)	0/3	2/8 (25%)	
検査	血清 CK 値 (IU/L)	28~2000	144~3010	95~600	
	小脳萎縮	19/19 (100%) 虫部優位	3/3 (100%)	9/9 (100%)	
	縁取り空胞	16/16 (100%)	0/1	2/6 (33%)	
	<i>SILI</i> 変異	Homozygous c. 937dupG (p. Leu313fs) 21/24 例 (88%)	なし	未解析	

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名：論文タイトル名. 発表誌名. 巻号：ページ, 出版年
Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, Karahashi M, Koumura T, Aoyama C, Kurihara M, Quinlivan R, Sewry C, Mitsuhashi H, Goto K, Koksal B, Kale G, Ikeda K, Taguchi R, Noguchi S, Hayashi YK, Nonaka I, Sher RB, Sugimoto H, Nakagawa Y, Cox GA, Topaloglu H, Nishino I: A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. <i>Am J Hum Genet.</i> 88(6): 845-851, 2011.
Suzuki S, Ohta M, Shimizu Y, Hayashi YK, Nishino I: Anti-signal recognition particle myopathy in the first decade of life. <i>Pediatr Neurol.</i> 45(2): 114-116, 2011.
Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Karahashi M, Koumura T, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Sher RB, Nakagawa Y, Manfredi G, Goto YI, Cox GA, Nishino I: Muscle choline kinase beta defect causes mitochondrial dysfunction and increased mitophagy. <i>Hum Mol Genet.</i> 20(19): 3841-3851, 2011.
Fujita M, Mitsuhashi H, Isogai S, Nakata T, Kawakami A, Nonaka I, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Filamin C plays an essential role in the maintenance of the structural integrity of cardiac and skeletal muscles, revealed by the medaka mutant zacro. <i>Dev Biol.</i> 361(1): 79-89, 2012.
Sukigara S, Liang WC, Komaki H, Fukuda T, Miyamoto T, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, Hayashi YK, Sugie H, Sasaki M, Nishino I: Muscle glycogen storage disease 0 presenting recurrent syncope with weakness and myalgia. <i>Neuromuscul Disord.</i> 22(2): 162-165, 2012.
Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. <i>J Neurol.</i> 259(3): 554-556, 2012.
Shi Z, Hayashi YK, Mitsuhashi S, Goto K, Kaneda D, Choi YC, Toyoda C, Hieda S, Kamiyama T, Sato H, Wada M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Characterization of the Asian myopathy patients with <i>VCP</i> mutations. <i>Eur J Neurol.</i> 19(3): 501-509, 2012.
Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, Sakamoto C, Wakita M, Kobayashi Y, Fukumoto Y, Oya Y, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nishino I, Nonaka I, Murata M: Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 35(2):301-310, 2012.

発表者氏名：論文タイトル名. 発表誌名. 巻号：ページ, 出版年

Matsuura T, Minami N, Arahata H, Ohno K, Abe K, Hayashi YK, Nishino I: Myotonic dystrophy type 2 is rare in the Japanese population. *J Hum Genet.* 57(3): 219-220, 2012.

Tsuburaya RS, Monma K, Oya Y, Nakayama T, Fukuda T, Sugie H, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Acid phosphatase-positive globular inclusions is a good diagnostic marker for two patients with adult-onset Pompe disease lacking disease specific pathology. *Neuromuscul Disord.* 22(5): 389-393, 2012.

Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, Tsuburaya R, Suzuki N, Nishino I: Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol.* 69(6): 728-732, 2012.

Mori-Yoshimura M, Monma K, Suzuki N, Aoki M, Kumamoto T, Tanaka K, Tomimitsu H, Nakano S, Sonoo M, Shimizu J, Sugie K, Nakamura H, Oya Y, Hayashi YK, Malicdan MC, Noguchi S, Murata M, Nishino I: Heterozygous UDP-GlcNAc 2-epimerase and N-acetylmannosamine kinase domain mutations in the GNE gene result in a less severe GNE myopathy phenotype compared to homozygous N-acetylmannosamine kinase domain mutations. *J Neurol Sci.* 318(2012): 100-105, 2012.

Mori-Yoshimura M, Okuma A, Oya Y, Fujimura-Kiyono C, Nakajima H, Matsuura K, Takemura A, Malicdan MC, Hayashi YK, Nonaka I, Murata M, Nishino I: Clinicopathological features of centronuclear myopathy in Japanese populations harboring mutations in dynamin 2. *Clin Neurol Neurosurg.* 114(6): 678-683. 2012.

Mori-Yoshimura M, Oya Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M.: Respiratory dysfunction in patients severely affected by GNE myopathy (distal myopathy with rimmed vacuoles). *Neuromuscul Disord.* 23(1):84-88. 2013.

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷