

## Marinesco-Sjögren 症候群

研究分担者：林由起子<sup>1)2)</sup>

共同研究者：小牧宏文<sup>3)</sup>、西野一三<sup>2)</sup>

- 1) 東京医科大学神生理学
- 2) 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
- 3) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

### 研究要旨

Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)は、中枢神経障害、白内障、ミオパチーを呈する疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとり、*SIL1* 遺伝子変異による。我々の先行研究から、MSS は本邦での患者数が 50 人以下と推測されている超希少疾病である。本研究では、先行研究で見いだした本邦 MSS 36 名について、*SIL1* 有変異例、*SIL1* 変異なし例、遺伝子解析未施行例に分け、その臨床的特徴を検討し、重要項目を抽出し、診断基準のたたき台を作成した。今後文献的知見も加味し、MSS の臨床的特徴を明らかにすることによって、診断基準をブラッシュアップし、学会承認へとつなげていく必要がある。

### A：研究目的

Marinesco-Sjögren 症候群(MSS)は、小脳失調、精神発達遅滞、先天性白内障、ミオパチーを特徴とする乳幼児期発症の難治性疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとり、その原因遺伝子 *SIL1* が同定されている。我々の先行研究から、MSS は本邦での患者数が、50 人以下であることが推測される、きわめて希少な疾患であることが明らかとなった。加えて、発症は乳幼児期と早期であるが、生命予後に直接関わる合併症が少なく、比較的良好な経過を撮ることが示唆された。本研究で

は、超希少疾病で、かつ経過の長い MSS の臨床的特徴をとらえ、診断基準を作成し、学会承認を目指すことを目的とする。

### B：研究方法

先行研究で見いだした MSS 36 名の臨床情報をもとに、その具体的な臨床経過、症状、合併症などを分析し、MSS の臨床的特徴を明らかにすることによって、診断基準作成をめざす。

（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は、確定診断のために病理学的、生化

学的、免疫学的ならびに遺伝子レベルの解析が必要であり、かつ患者および家族もこれを希望し、その了解を得た上で採取された組織であり、かつ、NCNP 倫理委員会で平成 13 年 7 月 19 日に承認された所定の承諾書を用いて、患者あるいはその親権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「ヒトゲノム解析に関する共通指針」を遵守した上で施行した(平成 21 年 6 月 8 日承認)。これらの情報を使用するに当たっては、プライバシーを尊重し、匿名化した上で使用した。

#### C : 研究結果

MSS36 人を、*SIL1* 有変異例、*SIL1* 変異のない例、遺伝子解析未施行例に分け、まず、*SIL1* 有変異例を中心にその臨床的特徴を検討し、重要項目を抽出した。また、*SIL1* 変異のない例、遺伝子解析未実施例についても、各項目について、その頻度を算出した。

#### D : 考察

MSS の患者数は極めて少なく、より、詳細な臨床症状を把握するために、今後、臨床報告例など、可及的多くの情報を収集し、診断基準の根拠を明確にしていく必要がある。

#### E : 結論

MSS の診断基準作成のための基本項目を抽出し、たたき台を作成した。今後、文献情報も加味し、ブラッシュアップして、学会承認へとつなげていく。

#### F : 健康危険情報

とくになし

#### G : 研究発表

##### 1 : 論文発表

- Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, Todd EJ, Swanson LC, Shiina M, Ogata K, Hsu C, Clarke NF, Darras BT, Farrar MA, Hashem A, Manton ND, Muntoni F, North KN, Sandaradura SA, Nishino I, Hayashi YK, Sewry CA, Thompson EM, Yau KS, Brownstein CA, Yu TW, Allcock RJ, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Alkuraya FS, Laing NG, Beggs AH. Identification of KLHL41 Mutations Implicates BTB-Kelch-Mediated Ubiquitination as an Alternate Pathway to Myofibrillar Disruption in Nemaline Myopathy. *Am J Hum Genet.* 93(6): 1108-1117, 2013
- Motoki T, Fukuda M, Nakano T, Matsukage S, Fukui A, Akiyoshi S, Hayashi YK, Ishii E, Nishino I: Fatal hepatic hemorrhage by peliosis hepatis in X-linked myotubular myopathy: A case report. *Neuromuscul Disord.* 23(11): 917-921, 2013
- Matsuura T, Kurosaki T, Omote Y, Minami N, Hayashi YK, Nishino I, Abe K: Exome sequencing as a diagnostic tool to identify a causal mutation in genetically highly heterogeneous limb-girdle muscular dystrophy. *J Hum Genet.* 58(8): 564-565, 2013
- Liang WC, Hayashi YK, Ogawa M, Wang CH, Huang WT, Nishino I, JongYJ: .

- Limb-girdle muscular dystrophy type 2I is not rare in Taiwan. *Neuromuscul Disord.* 23(8): 675-681, 2013
- Ravenscroft G, Miyatake S, Lehtokari VL, Todd EJ, Vornanen P, Yau KS, Hayashi YK, Miyake N, Tsurusaki Y, Doi H, Saitsu H, Osaka H, Yamashita S, Ohya T, Sakamoto Y, Koshimizu E, Imamura S, Yamashita M, Ogata K, Shiina M, Bryson-Richardson RJ, Vaz R, Ceyhan O, Brownstein CA, Swanson LC, Monnot S, Romero NB, Amthor H, Kresoje N, Sivadorai P, Kiraly-Borri C, Haliloglu G, Talim B, Orhan D, Kale G, Charles AK, Fabian VA, Davis MR, Lammens M, Sewry CA, Manzur A, Muntoni F, Clarke NF, North KN, Bertini E, Nevo Y, Willichowski E, Silberg IE, Topaloglu H, Beggs AH, Allcock RJ, Nishino I, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Laing NG: Mutations in KLHL40 Are a Frequent Cause of Severe Autosomal-Recessive Nemaline Myopathy. *Am J Hum. Genet* 93(1):6-18,2013.
  - Murakami N, Hayashi YK, Oto Y, Shiraishi M, Itabashi H, Kudo K, Nishino I, Nonaka I, Nagai T: Congenital generalized lipodystrophy type 4 with muscular dystrophy: Clinical and pathological manifestations in early childhood. *Neuromuscul Disord.* 23(5): 441-444, 2013
  - 須藤 章, 林由起子, 佐野仁美, 川村信明, 西野一三, 埜中征哉: *ACTA1* 遺伝子変異を有する重症乳児型ネマリンミオパチーの兄弟例. *脳と発達.* 45(6):452-456,2013
  - 猪狩龍佑, 和田 学, 佐藤裕康, 林由起子, 西野一三, 加藤丈夫: 運動ニューロン疾患の臨床像を呈し、VCP 遺伝子変異が明らかになった inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia (IBMPFD) の1例. *臨床神経学.* 53(6): 458-464, 2013
  - 上山 勉, 仙石錬平, 佐々木正之, 林由起子, 西野一三, 持尾聰一郎, 井口保之: 認知症を併発した valosin-containing protein 遺伝子の新規変異によるミオパチーの進行例. *臨床神経学.* 53(6): 465-469, 2013
- ## 2 : 学会発表
- Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, Todd EJ, Swanson LC, Shiina M, Ogata K, Hsu C, Clarke NF, Darras BT, Farrar M, Hashem A, Manton ND, Muntoni F, North KN, Sandaradura SA, Nishino I, Hayashi YK, Sewry CA, Thompson EM, Brownstein CA, Yu TW, Allcock RJN, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Alkuraya FS, Laing NG, Beggs AH: Genetic Analysis and new gene discovery in nemaline myopathy. American Society of Human Genetics 63<sup>rd</sup> Annual Meeting. Boston, MA, USA, 10.22-10.26, 2013.
  - Endo Y, Motomura K, Hayashi YK, Noguchi S, Nonaka I, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Nishino I: Exome analysis

- on tubular aggregate myopathy. American Society of Human Genetics 63rd Annual Meeting, Boston, USA (Boston Convention & Exhibition Center), 10.22-10.26, 2013
- Hayashi YK, Goto K, Noguchi S, Matsumoto N, Laing N, North K, Clark N, Nonaka I, Nishino I: Mutation screening of a large cohort of nemaline myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA, 10.1-10.5,2013
  - Behin A, Laforet P, Malfatti E, Pellegrini N, Hayashi YK, Carlier RY, Orlikowski D, DiMauro S, Nishino I, Romero N: Megaconial myopathy presenting as a progressive limb-girdle myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 110.1-10.5,2013
  - Nascimento A, Jou C, Ortez C, Hayashi YK, Nishino I, Olive M, Ferrer I, Colomer J, Paco S, Jimenez-Mallebrera C: Megaconial congenital muscular dystrophy in two children with mutations in the CHKB Gene. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.1-10.5,2013
  - Hamanaka K, Noguchi S, Hayashi YK, Nishino I: Useful differential diagnostic markers between congenital myotonic dystrophy and X-linked myotubular myopathy. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.1-10.5,2013
  - Dastgir J, Rutkowski A, Alvarez R, Cossette S, Yan K, Hoffmann R, Sewry C, Hayashi YK, Moore SA, Goebel H, Bonnemann C, Lawlor MW: Common data elements for muscle biopsy reporting. 18th International Congress of the World Muscle Society, Asilomer, USA (Asilomar Conference Grounds), 10.1-10.5,2013
  - Gupta VA, Ravenscroft G, Shaheen R, Todd EJ, Swanson LC, Shiina M, Ogata K, Hsu C, Clarke NF, Darras BT, Farrar M, Hashem A, Manton ND, Muntoni F, North KN, Sandaradura SA, Nishino I, Hayashi YK, Sewry CA, Thompson EM, Brownstein CA, Yu TW, Allcock RJN, Davis MR, Wallgren-Pettersson C, Matsumoto N, Alkuraya FS, Laing NG, Beggs AH: Whole exome sequencing identifies *KLHL41* mutations as a cause of autosomal-recessive nemaline myopathy. 18<sup>th</sup> International Congress of the World Muscle Society. Asilomar Conference Grounds, CA, USA . 10.1-10.5,2013
  - Hayashi YK, et al. FHL1 Myopathies in Japan. 199th ENMC International Workshop, Naarden, The Netherlands, 6.8, 2013
  - 林 由起子 , 宮武 聡子 , 輿水 江里子 ,

松本 直通,野口 悟,西野 一三.ネマリンミオパチーの遺伝子変異解析.日本人類遺伝学会,仙台,11.20-11.23,2013.

- 宮武 聡子,輿水 江里子,林 由起子, Gianina Ravenscroft<sup>3</sup>,三宅 紀子,土井 宏,鶴崎 美德,才津 浩智,小坂 仁,山下 純正,大宅 喬,増澤 祐子,今村 伸太郎,山下 倫明,椎名 政昭,緒方 一博,西野 一三, Nigel Laing, 松本 直通.ネマリンミオパチーの新規原因遺伝子 KLHL40 の同定.日本人類遺伝学会,仙台,11.20-11.23,2013.
- 林由起子,本村和嗣,後藤加奈子,野口 悟,宮武聡子,輿水江里子,松本直通,西野一三:ネマリンミオパチーの臨床遺伝学的解析.第54回日本神経学会学術大会,東京,5.29-6.1,2013
- 西野一三.Tubular aggregatesを伴う遺伝型筋疾患の原因遺伝子.第54回日本神経学会学術大会 東京,5.29-6.1,2013
- Endo Y, Hayashi YK, Komaki H, Nonaka I, Nishino I: Whole Exome Sequencing Analysis on hereditary muscle disease with tubular aggregates. 第55回日本小児神経学会学術集会,大分,5.30-6.1,2013
- 西野一三:遺伝性筋疾患診断の網羅的遺伝子解析.第116回日本小児科学会学術集会,広島市(広島市文化交流会館),4.19-4.21,2013

## 2: 実用新案登録

なし

## 3: その他

なし

## H: 知的所有権の取得状況(予定を含む)

### 1: 特許取得

なし