

マリネスコ・シェーグレン症候群の調査研究

研究分担者：林 由起子¹⁾

共同研究者：小牧 宏文²⁾

1) 東京医科大学病態生理学分野

2) 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

マリネスコ・シェーグレン症候群(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。

本研究では、全国調査の結果ならびに既報告例の解析に基づき、MSS の診断基準ならびに重症度分類の作成を行った。

A：研究目的

マリネスコ・シェーグレン症候群(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まれな難治性疾患であり、程度は様々であるがミオパチーを合併する。常染色体劣性遺伝形式をとり、その原因遺伝子 *SIL1* が同定されている。*SIL1* は小胞体シャペロン蛋白質 HSPA5 の ATP-ADP 交換因子として働き、小胞体におけるタンパク質の refolding に関わっている。従って MSS は *SIL1* の機能損失によって小胞体ストレスを引き起こし、refolding されなかったタンパク質が蓄積することによる疾患と考えられている。我々は全国の専門医 5,452 名を対象に MSS 患者診療に関するアンケート調査を実施し、36 名の MSS（疑い例含む）に関する

詳細な臨床情報ならびに遺伝子解析結果を得た。その結果ならびに内外の既報告例を集積し、診断基準と重症度分類を作成することを目的とした。

B：研究方法

全国アンケート調査の結果得られた 36 名の MSS および類縁疾患患者の臨床症状、遺伝子解析結果から、*SIL1* 遺伝子変異群 24 例を中心に臨床症状・検査所見などを解析し、診断基準を作成した。また遺伝子診断未施行例、*SIL1* 変異のない例についてもそれぞれの臨床病理学的解析を行い、MSS の診断基準に合致するか否かを解析した。さらに既報告例を集積し、その臨床病理学的所見を検討した。（倫理面への配慮）

本研究で用いた臨床・病理学的データはすべて連結可能匿名化し、解析を行った。

C : 研究結果

MSS の自験例並びに既報告例を含めた解析を行い、診断基準のブラッシュアップを行った。

D : 考察

MSS は超希少疾病であるが、幼児期に急速に進行する白内障に対する適切な管理がその後の QOL を左右する。診断基準を明確にすることで本疾患患者を早期に発見することが可能となると考えられる。

E : 結論

MSS の診断基準、重症度分類を作成した。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1 : 論文発表

- Goto M, Okada M, Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I, Hayashi YK. A nationwide survey on Marinesco-Sjögren syndrome in Japan. Orphanet J Rare Diseases 9(1):58,2014
- Kajino S, Ishihara K, Goto K, Ishigaki K, Noguchi S, Nonaka I, Osawa M, Nishino I, Hayashi YK. Congenital fiber type disproportion myopathy caused by LMNA mutations. J Neurol Sci 340:94–98,2014

- Miyatake S, Koshimizu E, Hayashi YK, Miya K, Shiina M, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Nishino I, Matsumoto N. Deep sequencing detects very-low-grade somatic mosaicism in the unaffected mother of siblings with nemaline myopathy. Neuromuscul Disord 2014 (in press). Neuromuscul Disord 24(7):642-647,2014
- Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, Yonemoto N, Kobayashi Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M. GNE myopathy: A prospective natural history study of disease progression. Neuromuscul Disord 24(5):380-6,2014 2014
- Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M, Takeda SI, Nishino I, Kimura E. Orphanet J Rare Dis. 2014 Oct 11;9(1):150.
- Yuen M, Sandaradura SA, Dowling JJ, YK Hayashi, et al. Leiomodin-3 dysfunction results in thin filament disorganization and nemaline myopathy. J Clin Invest. 2015 Jan 2;125(1):456-457.

2 : 学会発表

- Yukiko K. Hayashi. Clinical application of the next-generation sequencing technology in diagnosis of limb girdle muscular dystrophy. Symposium on

Advance in Neuromuscular Disease.

Xi'an, China. 2014.8.22-25 (8.24)

- Yukiko K. Hayashi. Pathological diagnosis of muscle diseases. Symposium on Advance in Neuromuscular Disease. Xi'an, China. 2014.8.22-25 (8.24)
- 林 由起子, 後藤加奈子*, 宮武聡子*, 輿水江里子*, 松本直通*, 埜中征哉*, 西野一三*. ネマリンミオパチーの臨床遺伝学的多様性. 第 55 回日本神経学会学術大会 (2014.5.21-24)福岡. 2014 年 5 月 21-24 日. 福岡
- 林 由起子, 埜中征哉*, 宮武聡子*, 輿水絵里子*, 松本直通*, 西野一三*. 次世代シーケンサーを活用したネマリンミオパチーの遺伝子変異解析. 第 56 回日本小児神経学会学術集会(2014.5.29-31)浜松. 2014 年 5 月 29-31 日. 浜松
- 林 由起子, 宮武聡子*, 輿水江里子*, 松本直通*, 埜中征哉*, 西野一三*. 先天性ミオパチーの病型頻度ならびに本邦ネマリンミオパチーの臨床遺伝学的特徴. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)希少難治性筋疾患に関する調査研究班(H24-難治(難)-一般-028)平成25年度班会議. 2014年1月31日, 東京

H: 知的所有権の取得状況(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