

マリネスコ-シェーグレン症候群の患者追跡調査ならびに モデルフィッシュの作製

研究分担者:林 由起子¹⁾

共同研究者:川原 玄理¹⁾

1) 東京医科大学病態生理学分野

研究要旨

マリネスコ-シェーグレン症候群(MSS)は、小脳失調、精神遅滞、先天性白内障、ミオパチーを臨床的特徴とする希少難病である。過去に実施した全国調査からすでに5年以上が経過し、長期経過についての情報を得ることを目的に、患者追跡調査を行った。その結果、MSS患者7名の経過情報が得られ、長期経過に関する知見が得られた。また、モルフォリノ核酸による*sil1*ノックダウンゼブラフィッシュモデルを作製し、小眼球、小脳プルキンエ細胞の減少、筋構造の異常が認められたことから、ゼブラフィッシュはMSSの良いモデル動物になり得ると考えられた。

A: 研究目的

マリネスコ-シェーグレン症候群(MSS)は、先天性白内障、小脳失調、精神遅滞、ミオパチーを臨床的特徴とする希少難病である。常染色体劣性の遺伝形式をとり、原因遺伝子*SIL1*が同定されている。我々が平成23年度難治性疾患政策研究事業で実施したMSS全国調査からすでに5年以上が経過していることから、患者追跡調査を実施し、長期の臨床経過についての情報を得ることを目的とした。

同時に治療法開発に向けて、小型でスクリーニングに適したゼブラフィッシュを用いて疾患モデルの作製することを目的とした。

B: 研究方法

平成23年度に実施したMSS患者全国調査で患者情報の提供を受けた主治医12施設12名に対し患者20名分のアンケート用紙(前回の調査と同じもの)を送付した。

モルフォリノ核酸を用いてゼブラフィッシュ*sil1*のノックダウンモデルを作製し、表現型を観察した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、東京医科大学医学倫理委員会で承認を受けて行っている。研究を実施するに当たり、プライバシーに十分配慮し、本研究で用いた臨床・病理学的データは連結可能匿名

化の上、解析を行った。動物実験については、東京医科大学実験動物委員会の承認を受けて実施している。

C: 研究結果

8名のMSS患者について返信が得られ、7名について追加情報を得ることが出来た。1名については受診が中断しており、最新情報の入手ができなかった。調査票の解析結果から、小脳症状は進行性であること、独歩を獲得しても30歳までに車椅子生活となること、歩行困難になっても寝たきりになりにくいこと、早期より脊柱変形を示すが、呼吸障害はきたしにくいこと、などが明らかとなった。

一方、モルフォリノ核酸を用いたsil1発現抑制により、ゼブラフィッシュ幼魚は小眼球、小脳ブルキンエ細胞の減少、筋構造の異常が認められた。

D: 考察

MSSでは、小脳症状は進行性であり、歩行障害の主因となっていると考えられた。呼吸障害、心障害の合併がなく生命予後の良い疾患であると考えられた。今回追跡調査ができなかった例も多く、より間隔を短くして調査を継続する必要があると考えられた。

モルフォリノ核酸によりMSSの臨床症状を再現できたことから、ゼブラフィッシュはMSSのよいモデル動物になり得ると考えられた。

E: 結論

MSSは経過の長い難病で有り、定期的な臨床症状の変化に関する調査が必要である。ゼブラフィッシュはMSSのモデル動物として有用であり、今後薬剤スクリーニングなどにも活用可能であると考えられた。

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

- Miyatake S, Mitsunashi S, Hayashi YK, Purevjav E, Nishikawa A, Koshimizu E, Suzuki M, Yatabe K, Tanaka Y, Ogata K, Kuru S, Shiina M, Tsurusaki Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Miyake N, Saito H, Ogata K, Kawai M, Towbin J, Nonaka I, Nishino I, Matsumoto N. Biallelic mutations in MYPN, encoding myopalladin, are associated with childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy. *Am J Hum Genet* 100(1),169–178,2017
- Kawahara G, Hayashi YK. Characterization of zebrafish models of Marinesco-Sjögren syndrome. *PLoS One* 11•10, 2016.
- Dastgir J, Rutkowski A, Alvarez R, Cossette SA, Yan K, Hoffmann RG, Sewry C, Hayashi YK, Goebel HH, Bonnemann C, Lawlor MW. Common data elements for muscle biopsy 44 Reporting. *Arch Pathol Lab Med* 140(1),51-65,2016
- Sugie K, Yoshizawa H, Onoue K, Nakanishi Y, Eura N, Ogawa M, Nakano T, Sakaguchi Y, Hayashi YK, Kishimoto T, Shima M, Saito Y, Nishino I, Ueno S. Early onset of cardiomyopathy and intellectual disability in a girl with Danon disease associated with a de novo

- | | |
|---|----------------|
| novel mutation of the LAMP2 gene.
Neuropathology 36(6), 561-565,2016. | 2:実用新案登録
なし |
| • Endo Y, Dong M, Noguchi S, Ogawa M,
Hayashi YK, Kuru S, Sugiyama K,
Nagai S, Ozasa S, Nonaka I, Nishino I.
Milder forms of muscular dystrophy
associated with <i>POMGNT2</i> mutations.
Neurol Genet 1(4),e33,2015 | 3:その他
なし |

2:学会発表

- Hayashi YK, Nishino I.
Characterization of Japanese patients
with FHL1 myopathy. 13th
International Congress of Human
Genetics 2016.4.3-7 (6), Kyoto
- 林由起子、西野一三. FHL1ミオパチーの臨
床病理学的解析. 第113回日本内科学会年
次総会・講演会 2016年4月15-17日、東京
- 林由起子、西野一三. Clinical and
pathological characterization of
patients with FHL1 myopathy. 第57回
日本神経学会総会.2016年5月18-21日、神
戸

H:知的所有権の取得状況(予定を含む)

1:特許取得

なし