

マリネスコ-シェーグレン症候群

研究分担者：氏名 林 由起子

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。平成 23 年度、本事業において実施した全国調査、ならびに平成 28 年度に長期経過についての情報を得ることを目的に実施した患者追跡調査の結果と既報論文での臨床情報を集積し、MSS 患者登録にむけて必要項目を選定した。また、MSS 類縁疾患と MSS の異同について、検討した。今後、患者登録の実現に向けて、Remudy との調整を進めていく。

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。我々は平成 23 年度難治性疾患政策研究事業で実施した MSS 全国調査、ならびに平成 28 年度本研究班で患者追跡調査を実施し、長期にわたる臨床経過についての情報を得ることが出来た。

本年度は、臨床調査ならびに既報症例の臨床情報をもとに、レジストリ登録に向けた準備を行う事を目的とする。

B：研究方法

平成 23 年度に実施した MSS 患者全国調査、平成 29 年度実施した患者追跡調査、なら

びに既報論文から MSS の患者登録システム構築に不可欠な要素を抽出し、既報症例の臨床情報との対比を行う。また、MSS 類似例に関する臨床情報や最近の報告をまとめ、MSS との異同を明らかにする。

（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。

C：研究結果

SIL1 変異陽性の MSS では、幼児期発症の両側急速進行性の白内障 100%、小脳萎縮と

小脳症状 100%、筋力低下 96%、知的障害 84% と臨床的 4 徴はきわめて高頻度に認められる。また、*SIL1* 変異例で筋生検を実施した場合、縁取り空胞が 100%認められ、診断価値が高い病理変化であった。現在、新規の患者情報の収集を続けているが、今年度、新たな症例は認められなかった。

一方、2017 年に MSS 類似疾患として報告された *INPP5K* 変異例では小脳の萎縮が認められない点が *SIL1* 変異例との最大の違いであった。

今後 MSS の患者登録を開始する際には、Remudy 先天性筋疾患の患者登録用紙を基本とした様式を用いるのが有用であると考えられた。また、患者登録基準としては、本研究事業で作成した診断基準の【確実例】、【疑い例】が適当であると考えられた。

D：考察

MSS のレジストリ登録における臨床的特徴をふまえ、かつ Remudy 先天性筋疾患の患者登録用紙を活用するために、Remudy の協力を得て今後具体的な検討を進めていく必要がある。

INPP5K 変異例は本邦では報告が無く、また報告症例数が少なく、今後の症例の集積が待たれるが、MSS の 4 徴の 1 つである小脳萎縮が認められないことから、MSS とは異なった疾患として分類する方が望ましいと考えられた。

E：結論

MSS は経過の長い難病であり、定期的な臨床症状の変化に関する調査が不可欠である。これまでの患者調査研究の結果を有効に活用するためにも患者登録システムの早期構築が

必要である。

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

- Cortese A, Laura M, Casali C, Nishino I, Hayashi YK, Magri S, Taroni F, Stuanani C, Saveri P, Moggio M, Ripolone M, Prella A, Pisciotto C, Sagnelli A, Pichiecchio A, Reilly MM, Buratti E, Pareyson D. Altered TDP-43-dependent splicing in HSPB8-related distal hereditary motor neuropathy and myofibrillar myopathy. *Eur J Neurol* 25:154-163,2018
- Kawahara G, Maeda H, Kikura-Hanajiri R, Yoshida K, Hayashi YK. The psychoactive drug 25B-NBOMe recapitulates rhabdomyolysis in zebrafish larvae. *Forensic Toxicol* 35:369-375,2017
- Miyatake S, Mitsuhashi 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, Saitsu 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*

100,169–178,2017

2 : 学会発表

- Yukiko K. Hayashi, Genri Kawahara, Masahide Goto, Hirofumi Komaki, Ichizo Nishino Nationwide survey and clinical follow up study of marinesco-sjögren syndrome and characterization of its zebrafish model. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto 2017.9.16-9.21
- Satoko Miyatake, Satomi Mitsuhashi, Yukiko K. Hayashi, Atsuko Nishikawa, Mikiya Suzuki, Kana Yatabe, Yuzo Tanaka, Katsuhisa Ogata, Satoshi Kuru, Ikuya Nonaka, Ichizo Nishino, Naomichi Matsumoto. Biallelic

mutations in *MYPN* cause childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto 2017.9.16-9.21

林由起子、川原玄理、後藤昌英、小牧宏文、西野一三。マリネスコ-シェーグレン症候群の国内臨床調査ならびにモデルフィッシュの解析. 日本人類遺伝学会第62回大会、神戸、2017.11.15～11.18

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