

マリネスコ-シェーグレン症候群

研究分担者：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ている。また、今年度は新たな症例が 1 例見いだされた。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、レジストリー登録に向けた必要項目を選定すると共に、Remudy を活用した患者登録に向けた調整を進める。また、診療ガイドラインの作成にむけた準備を進める。

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、ならびに既報告論文から MSS の患者登録システム構築に不可欠な要素を抽出する。また、MSS 症例の集積を継続する。

（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・病理学的データの解析ならびに遺伝子解析は連結可能匿名化の上、実施した。

C：研究結果

S/L1 変異による 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%)、生検筋における縁取り空胞の存在(100%)が診断価値が高い項目であり、レジストリー構築時の必須項目と考えられた。一方、今年度新規の MSS 患者 1 例を見だし、*S/L1* 変異を同定した。

D：考察

MSS のレジストリー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。また、希少難病であるが故、持続的な症例の蓄積が不可欠である。

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長期的な追跡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

- Kashimada A, Hasegawa S, Isagai T, Uchiyama T, Matsuo M, Kawai M, Goto M, Morio T, Hayashi YK, Takagi M. Targeting the enhanced ER stress response in Marinesco-Sjögren syndrome.

Journal of the Neurological Science 2018, 385, 49-56.

doi.org/10.1016/j.jns.2017.12.010

- Cortese A, Laura M, Casali C, Nishino I, Hayashi YK, Magri S, Taroni F, Stuani C, Saveri P, Moggio M, Ripolone M, Prella A, Pisciotta 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. European Journal of Neurology 2018, 25, 154-63. doi: 10.1111/ene.13478
- Mori-Yoshimura M, Mitsuhashi S, Nakamura H, Komaki H, Goto K, Yonemoto N, Takeuchi F, Hayashi YK, Murata M, Takahashi Y, Nishino I, Takeda S, Kimura E. Characteristics of Japanese patients with Becker muscular dystrophy and intermediate muscular dystrophy in a Japanese national registry of muscular dystrophy (Remudy): heterogeneity and clinical variation. Journal of Neuromuscular Disease 2018, 5, 193–203. doi: 10.3233/JND-170225
- 林由起子 .マリネスコ-シェーグレン症候群の原因と症状 . 新薬と臨床 2018, 67, 110-3.
- 2：学会発表
- Pathomechanisms of muscle degeneration in nuclear envelopathy, 林由起子, 和田英治, 第 59 回日本神経学会総会 2018.5.24, 札幌 .
- 核膜病モデルマウスにおける骨格筋障害機

序の解明, 和田英治, 林由起子, 第 4 回 日本筋学会 2018.8.10, 岡山.

- ゼブラフィッシュモデルを用いた HSPB8 ミオパチーにおける凝集体タンパク質の解析, 川幡由希香, 川原玄理, 井上道雄, 西野一三, 林由起子, 第 4 回 日本筋学会 2018.8.10, 岡山.
- 核膜病における筋障害メカニズムの解析, 林由起子, 和田英治, 日本人類遺伝学会第 63 回大会 2018.10.13, 神奈川.
- 核膜病関連心筋症におけるインターロイキン 6 の役割, 華藤恵美, 山下香, 小島瑞代, 和田英治, 林由起子, 筋生理の集い, 2018.12.8, 東京.
- Generation of a transgenic zebrafish for monitoring murf1 expression. Kawahara G, Nakayashiki MS, Hayashi YK. 9th FAOPS Congress/第 96 回日本生理学会大会 2019.3.29, 神戸.
- Emerin deficiency exacerbates skeletal muscle pathology in LmnaH222P/H222P mutant mice Wada E, Kato M, Yamashita K, Hayashi YK. 9th FAOPS Congress/ 第 96 回日本生理学会大会 2019.3.29, 神戸.
- IL-6 may have protective roles in Lmna-related cardiomyopathy. Kato M, Kojima M, Yamashita K, Wada E, Hayashi YK. 9th FAOPS Congress/第 96 回日本生理学会大会 2019.3.29, 神戸.

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

2 : 実用新案登録

なし